366

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

366

UNIVERSITÉ DE PARIS

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

LÉON VANHOUTTE

ÉTUDES CLINIQUES

Sur la Mort rapide dans le Cancer du Foie

Président : M. le Professeur PIERRE MARIE

PARIS
LIBRAIRIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
OLLIER-HENRY
26, Rue Monsieur-le-Prince (VI^e^)
(Anciennement 8, rue Casimir-Delavigne
1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pahologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM GILBERT DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM			
BALTHAZAR	DESGREZ	LECÈNE	OMBREDANNE
BERNARD	DUVAL Pierre	LENORMANT	PROUST
BRANCA	GOUGEROT	LEGUEUX	RATHERY
BRINDEAU	GREGOIRE	LERI	RETTERER
BROCA André	GUENIOT	LŒPER	RICHAUD
BRUMPT	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
CAMUS	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
CARNOT	JOUSSET André	MORESTIN	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LABBE Marcel	MULON	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBECOURT	TIFFENEAU
COUVELAIRE		OKYNCZYC	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE NOTRE GRAND-PÈRE F. BONNEAU

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Il nous appris ce qu'était le devoir et sa vie nous fut le plus magnifique des enseignements. Il était épris de bonté, de justice, de charité ; qu'il garde dans notre cœur un souvenir d'impérissable reconnaissance.

A MES BIEN AIMÉS PARENTS

Faible témoignage de reconnaissance filiale et d'amour fraternel.

Le foyer où nous avons grandi n'a jamais été avare de tendresses et de douces sollicitudes Nous y reviendrons souvent comme au temps passé des vacances, aimant ainsi revivre du souvenir de notre jeunesse au eontact des pures affections qui n'ont jamais cessé de la bercer et de la protéger.

A MON ONCLE EDMOND DUCROT

JUGE AU TRIBUNAL CIVIL D'AVESNES

Faible marque de la reconnaissance que nous lui garderons toujours.

A TOUS MES AMIS

A MARCELLE

Tu fus la petite fée bienfaisante qui dora mes années d'études et m'empêcha de jamais connaître le spleen ou la maussaderie des longues journées d'isolement.

Tout m'est précieux en ton amour jusqu'à l'attente, jusqu'aux incertitudes de jadis, puisqu'elles me donnent de mieux comprendre mon bonheur et de mieux goûter aujourd'hui auprès de toi, de façon bien douce, la récompense de mon travail et la certitude d'un avenir idéalement exquis.

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ LIBRE DE MÉDECINE

A Monsieur le Docteur MARTIN

Pour l'accueil bienveillant qu'il nous réserva toujours tant à sa consultation que chez lui.

A Monsieur le Docteur FLORAND

MÉDECIN DE L'HÔPITAL LARIBOISIÈRE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A Monsieur le Docteur LŒPER

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN A L'HÔPITAL BOUCICAUT

Hommage de profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MARIE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DE LA SALPÉTRIÈRE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÈDECINE

Hommage de remerciements pour le grand honneur qu'il nous fait en daignant accepter la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

La mort rapide dans les cancers et en particulier dans le cancer du foie est relatée de vielle date en de nombreuses observations ; bien des études cliniques en ont groupé les divers épisodes terminaux d'aprés l'apparentement des symtômes ; mais il y avait des cas où la mort survenait si brusquement, si soudainement et dans un état de santé si satisfaisant encore que force alors était au clinicien de cacher son ignorance de tels faits derrière la rubrique de « *mort rapide d'origine inconnue.* »

Or ce sont ces cas qu'une étude anatomo-pathologique attentive, que des examens de laboratoire répétés devaient éclairer d'un jour nouveau : Ainsi *l'examen histologique* permet de lire en une dégénérescence granulo graisseuse du parenchyme resté sain, en la présence de nombreux leucocytes l'apparition d'un hépatite surajoutée que pouvaient à peine cliniqement faire soupçonner d'ailleurs des troubles gastro-intestinaux et une fièvre, légère le

plus souvent. De même l'*examen urologique* devait révéler à côté de certaines formes de coma reconnaissant pour cause l'insuffisance hépatique, d'autres formes dues à l'acidose et à l'acétonémie : c'est là d'ailleurs ce que n'avaient pu faire les premiers auteurs allemands qui dès 1885 s'occupaient de la question du coma des cancéreux.

Certes nous n'avons ni l'intention, ni la prétention de tout dire d'un tel sujet ; nous n'avons eu qu'un désir, celui de montrer de quelle ressource peut être un examen bien fait lorsqu'il s'agit d'éclairer la pathogénie d'une mort rapide que rien au prime abord ne semble pouvoir expliquer.

Nous avons également voulu appeler l'attention sur une forme d'intoxication en tout semblable à celle qui provoque et amène le coma diabétique ; peut-être que des observations de ce genre se multiplieraient raqidement avec la pratique systématique de l'examen mologique chez tous les cancéreux du foie. Et c'est pourquoi nous espérons qu'à lumière de ces connaissances tendront de plus en plus à disparaître ces morts d'origine inconnue. Nous serions heureux si nos modestes recherches pouvaient pour quelque peu y avoir contribué.

Monsieur le Professeur agrégé Lœper nous a inspiré le sujet de cette thèse ; il ne nous a ménagé ni son temps ni ses judicieux conseils ; il fut pour

nous le plus accueillant et le plus dévoué des maîtres ; nous l'en remercions bien sincèrement et l'assurons de toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur MARIE nous fait le grand honneur de présider notre thèse. Qu'il veuille bien agréer l'expression de notre sincère reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

COMMENT MEURENT ORDINAIREMENT LES CANCÉREUX DU FOIE

Le cancer du foie, qu'il soit primitif ou secondaire a une évolution toujours rapide. Primitif, il revêt au point de vue anatomique la forme massive et la forme nodulaire. Secondaire il est toujours nodulaire et représente plus ou moins dans la structure de ses noyaux le cancer qui lui a donné naissance.

La *forme massive* dans certains cas foudroyants amène la mort en moins d'un mois ; mais sa durée est le plus souvent comprise entre trois et cinq mois. Peu à peu les urines diminuent de quantité ; la paleur, l'amaigrissement, la faiblesse, les troubles digestifs s'accentuent ; un œdéme cachectique envahit les malléoles, les jambes, les cuisses, le scrotum ; enfin dans certains cas survient une diarrhée abondante qui épuise en quelques jours l'organisme. Quoiqu'il en soit la mort survient dans la cachexie après une longue agonie pendant laquelle le malade conserve toutes ses facultés

intellectuelles, dans les derniers jours seulement il advient parfois que la fièvre s'allume ; alors le délire apparait agité ou bruyant ou bien encore « l'intelligence et le sentiment s'éteignent pour faire place à la prostation ou au coma précurseur de la mort. » (HANOT et GILBERT).

L'évolution du *cancer nodulaire* semble avoir pour limites extrêmes dix-huit jours et un an ; si elle est en moyenne de trois à cinq mois, il n'est pas douteux qu'elle soit proportionnelle à l'âge du malade. Au-dessous de quarante ans on aurait plus souvent affaire à une forme suraiguë qui, selon GILBERT et HANOT, « tuerait en moins d'un mois. » De toute façon, on note la diminution de quantité de l'urine et, lorsqu'il y a ictère, la présence abondante de pigments biliaires. L'urine peut tomber jusque un gramme par jour ; elle peut aussi rester à son taux normal quand les malades continuent à se nourrir. Nombreux d'ailleurs sont les symptômes qui peuvent entrer en jeu ; ce peuvent être l'apparition d'une gêne respiratoire intense, l'aglobulie, l'asthénie cardiaque ou diaphragmatique ou bien encore la pleurésie droite qui manifeste la carcinose secondaire du poumon. Si le plus souvent la température est normale, il peut se faire que la fièvre s'allume, affectant tantôt le type continu, tantôt le type rémittent, en dehors

de toutes complications. De toute façon la mort survient comme dans la forme massive.

Quant au *cancer secondaire du foie*, il n'importe de le signaler que pour citer son évolution plus rapide encore ; son évolution ne dépasse en effet que rarement quelques semaines.

Les observations publiées depuis tantôt trente ans par MM. DIEULAFOY, MONNERET, GILBERT, HANOT, LANCEREAU attestent que ce sont là la marche, le mode de terminaison de beaucoup les plus fréquentes. A chaque forme, il est vrai, correspond une symptomatologie propre, mais où dominent toujours l'hypertrophie du foie, l'amaigrissement, la cachexie, tandis que l'ictère, l'ascite, la circulation collatérale ne se manifestent qu'en proportion de la compression des voies biliaires et de l'envahissement veineux.

Ce mode d'évolution, avons nous déjà dit, est de beaucoup le plus fréquent ; c'est celui que le médecin observera le plus souvent ; mais il ne doit pas oublier que ce n'est pas le seul ; le cancéreux du foie est sujet à maintes complications, à maints accidents de tout ordre ; il l'est d'autant plus que son organisme, profondément attaqué est, pour ainsi dire, en état d'équilibre instable ; la marche de la maladie n'est pas toujours progressive et régulière. Sur un terrain affaibli, privé d'une partie importante de ses défenses, les infections de

tout ordre auront une prise plus facile ; bien plus encore, au cours d'un état de santé satisfaisant, des accidents graves et dramatiques peuvent survenir, amenant la mort à brève échéance.

CHAPITRE II

DE LA MORT PAR INFECTIONS

Il est de tout évidence que le cancer du foie ne peut que favoriser la pénétration microbienne dans l'organisme. La présence du cancer, d'une part, l'inanition qui résulte de sa localisation hépatique, d'autre part, sont facteurs d'une série de causes locales ou générales aboutissant soit aux abcès multiples du foie, soit à l'abcès unique, soit enfin aux différentes infections parotidienneus, pulmonaires, pleurales, péritonéales dont on retrouve dans la littérature plusieurs exemples et dont la gravité est d'autant plus grande que déjà les malades sont cachectisés.

La *fièvre et la suppuration*, qui peuvent en effet s'ajouter à la lésion carcinomateuse résultent de la pullulation des microbes pyogènes dans des tissus mortifiés, devenus de ce fait des milieux de culture favorables. HANOT, en une de ses cliniques de l'hôpital Saint-Antoine rappelait à ses élèves un

cancer du foie provenant d'un malade mort dans le service de chirurgie. « C'était un type de cancer en amande, adjacent au hile et semblant avoir débuté par les voies biliaires extra-hépatiques. Sur la coupe, dans toute l'étendue du foie, tumeur et coque de parenchyme, on notait quantité de petits abcès aréolaires de la grosseur d'un grain de mil à celle d'un haricot. La partie de la tumeur adjacente à la face inférieure du foie était transformée en un amas purulent communiquant avec une collection purulente périhépatique à travers laquelle pendant la vie on avait passé un drain. Le pus était concrété dans les abcès de la coque, plus fluide dans la collection purulente qui allait de la tumeur à la paroi abdominale. Ce pus examiné par le docteur Macaigne contenait du colibacille pur et resultait d'une infection secondaire. Le diagnostique avait oscillé entre un kyste hydatique et un abcès du foie. On avait incisé le foyer purulent périhépatique au niveau de la vésicule et on avait passé un drain dans la cavité. Le malade avait d'abord été soulagé, mais quelque temps après il présentait à nouveau des signes d'infection. On se disposait à l'opérer quand il fut pris de phlegmatia des membres inférieurs et mourut bientôt. »

Nous voyons que cette suppuration était occasionnée par le *colibacille*. Or le colibacille

existe normalement dans l'ampoule de Vater et M. GILBERT en fait même le véritable germe pathogène des voies biliaires ; le cholédoque est donc en sorte toujours en imminence d'infection. MM. NETTEV, GILBERT et GIRODE ont montré que la bile était aseptique, lorsqu'elle n'est pas altérée ; dans ce cas sa pénétration dans le péritoine ne détermine pas de péritonite. En 1909 MM. ROGER et VINCENT avaient établi le rôle antitoxique de la bile à l'égard des toxines microbiennes élaborées dans l'intestin. Mais PADOA dans la *Rive-Critica di clinica medica* du 9 juillet 1910 montrait que le pouvoir antitoxique de la bile ne se manifeste pas quand on opère sur des cultures à développement microbien avancé. Et d'autre part cet auteur avait pu s'assurer que dans les cas mêmes où l'action antitoxique se produit, celle-ci ne paraît pas exercer d'effet empêchant le développement des bactéries dont les colonies se montrent au contraire plus épaisses et plus vigoureuses dans les cultures additionnées de bile. MM. GILBERT et DOMINICI, de leur côté, ont obtenu sur celle-ci des cultures de colibacille et de streptocoque et VINCENT a démontré par l'expérimentation sur l'animal que toute lésion du foie diminue dans des proportions énormes la résistance de l'organisme contre le tétanos. Il a étudié les motifs de cette défaillance et l'a attribuée à la paresse des leucocytes due au

retard dans l'opsonisation et au faible pouvoir alexique du serum. En somme il a établi que ce qui est surtout atteint par la suppression du foie, ce sont les moyens de défense d'ordre humoral.

La négation du pouvoir antitoxique de la bile à l'égard des cultures à développement avancé ouvre une large vue sur la pathogénie des suppurations dans le cancer du foie. Et en effet il est bien peu de ces cancers qui ne s'accompagnent pas de troubles gastro-intestinaux ; d'autre part n'est-il pas acquis que ces troubles accroissent singulièrement la virulence, la vitalité des microorganismes du tube digestif et des voies biliaires ?

D'ailleurs n'y aurait-il pas à faire entrer en ligne de compte à côté de cette première raison d'être des infections ascendantes dans le cancer du foie, la compression des canalicules biliaires par un noyau cancéreux, la création de ce fait d'un obstacle au libre écoulement de la bile et l'influence de cet obstacle sur la pullulation des germes en cavité close ?

La *seconde voie*, que peuvent suivre, moins souvent sans doute, les microbes, serait la voie descendante. TRAMBUSTI et MAFFUCCI, SHERRINGTON ont observé l'élimination des microbes pathogénes par la bile. Mais il semble qu'une lésions des voies biliaires soit alors nécessaire, car MM. GILBERT et DOMINICI n'ont pu obtenir expérimentalement le

passage dans la bile des microorganismes injecté dans le sang ou sous la peau.

Et maintenant l'on peut se demander *quelle sera la marche de ces suppurations ;* les unes se cantonnent là où elles ont pris naissance ; dans d'autres cas elles produisent des abcès sous diaphragmatiques et exposent à l'infection bronchique ; dans d'autres cas encore, elles constituent une menace de péritonite. Mais celle-ci, ainsi que l'a fait remarquer FRERICHS est exceptionnelle, dans sa forme purulente. Cependant la mort peut survenir rapidement avec tous les signes d'une péritonite aigüe ou subaigüe : une douleur abdominale vive en est généralement le premier signe ; un frisson cependant la précède parfois, le facies se grippe et le pouls devient petit et fréquent, des vomissements surviennent, les selles sont supprimées, le ventre se ballonne. C'est bientôt un véritable état de collapsus.

Plus souvent la péritonite est subaigue et l'autopsie ne montre pas une goutte de pus, mais seulement une quantité modérée de liquide citrin avec quelques flocons fibrineux. Dans ces cas la présence signalée de plaques cancéreuses sur les ganglions du médiastin doivent faire penser à une réaction du péritoine irrité par une infection cancéreuse secondaire.

Les observations suivantes ressortissent à cet ordre de faits.

OBSERVATION I

(Moizard. *Société anatomique 1882*)

Cancer du foie et de l'estomac. Mort par péritonite aigue

L..., âgé de 27 ans entre le 30 octobre 1882 à l'hôpital Cochin dans le service du docteur Moizard. Il est traité depuis un an pour un ulcère de l'estomac, dont il présente tous les signes.

Le 25 novembre, L..., est pris de palpitations, de frissons, de sueurs ; son pouls devient petit, filiforme ; il présente les signes d'une hémorrhagie interne.

Les jours suivants, apparaissent des vomissements, des douleurs abdominales. Le ventre est ballonné et L..., meurt le 29 au milieu des phénomènes de péritonite.

A l'autopsie on constate *un peu de péritonite* sans épanchement avec fausses membranes. Il y a *perihépatite.* Le foie est volumineux, bourré de gros noyaux cancéreux. Il y a une tumeur cancéreuse de la petite courbure de l'estomac ; les ganglions mésentériques sont envahis. Le rein droit est gris et blanc.

OBSERVATION II

(Lenoir, *Société Anatomique 1890)*

Cancer secondaire, mort par péritonite

X... Joseph entre à Lariboisière dans le service de Bouchard. Il est âgé de 46 ans. Son foie est hypertrophié,

douloureux ; il dépasse de quatre travers de doigts le rebord des côtes. Sa maladie a débuté par des frissons, des maux de tête, des courbatures ; aujourd'hui ce qui l'amène à l'hôpital c'est un ictère intense, des vomissements bilieux. Il n'a pas de fièvre.

Jusqu'au 5 février on pense d'abord à un ictère catarrhal puis à une cirrhose hypertrophique. Mais alors les douleurs hépatiques deviennent très vives ; l'ictère augmente, le ventre est très douloureux, le pouls filiforme, le facies grippé. La température s'élève à 39° ; huit hématémèses se succèdent et le malade meurt le 9 février dans la matinée.

A l'autopsie, on trouve dans le péritoine du liquide ascitique en quantité modérée ; il y a de la *péritonite localisée à la région du foie.* Celui-ci est volumineux ; on y remarque des noyaux cancéreux à sa surface. Au voisinage du pylore on découvre une tumeur cancéreuse ; enfin il y a de petites plaques cancéreuses sur la plèvre, le poumon et dans les ganglions du médiastin.

Mais si les microbes pyogènes se développent aisément grâce à l'inanition, à l'intoxication cancéreuse, à l'insuffisance hépatique et envahissent ainsi facilement le foie malade, il est d'autres accidents infectieux qui peuvent se dérouler loin de ce dernier. Les pyogènes pénétrant dans la circulation générale au niveau du néoplasme ou par tout autre point de l'organisme peuvent se fixer sur différents organes.

Nous avons déjà vu dans le cas du cancer en amande, cité par HANOT, la phlegmatia alba dolens venir compliquer l'évolution de la maladie. Pourtant on n'a cité aucun cas de mort subite par embolie.

La parotidite peut survenir comme dans l'observation suivante de HANOT et GILBERT.

OBSERVATION III

(HANOT ET GILBERT)

Cancer secondaire du foie. — Parotidite

X... entre à Saint-Antoine dans le service du professeur Hayem, salle Magendie n° 2 en 1883.

A l'entrée le malade présente les signes de pleurésie droite ; il n'a aucun trouble des voies digestives, pas d'ictère, pas d'ascite. Le foie n'est pas perceptible.

Cependant bientôt le facies et l'embonpoint ne tardent pas à décliner ; la cachexie devient évidente. Alors le foie est reconnu hypertrophié et mamelonné quelques jours seulement avant la mort.

Une *parotidite suppurée* vient la hâter le 29 décembre 1883.

A l'autopsie on trouva un foie énorme emplissant la moitié supérieure de l'abdomen ; il est le siège d'un cancer encéphaloïde dont les nodosités nombreuses et très grosses existent dans toute l'étendue de son tissu. On découvre une ulcération cancéreuse au niveau de la petite courbure de l'estomac et un noyau cancéreux dans le poumon droit. Rien au cœur ni au cerveau. Il existe

une parotidité suppurée dans toute son étendue, avec de petits abcès à la face superficielle de la parotide.

Tantôt encore ce sera une *méningite* comme dans le cas communiqué par DERVILLE à la *Société anatomique*.

OBSERVATION IV

Cancer du foie. — Méningite. — Abcès du foie et fistule épigastrique

Pl... Louis, âgé de 59 ans, journalier entre à l'hôpital le 6 février 1884. Dans ses antécédents il y a une fièvre typhoïde à 21 ans. Depuis six mois son appétit et ses forces déclinent ; mais il a continué son travail.

Le 16 janvier il a ressenti une douleur vive à l'épigastre ; cette douleur d'abord continue devient lancinante ; le malade est abattu ; il y a fièvre et inappétence.

Le 7 février, le lendemain de son entrée à l'hôpital, on est frappé par son teint jaune, son amaigrissement et la présence d'une tumeur douloureuse et fluctuante à l'épigastre. On fait une incision, d'où sort un pus infect ; il n'y pas de trajet profond. Du 9 au 15 février l'état est satisfaisant, la plaie bourgeonne.

Le 19, une céphalée pénible survient, l'appétit diminue.

Le 20, la céphalée persiste. Il y a 40° le soir.

Le 21, le malade tombe dans le coma ; la nuit se passe dans le délire ; la face est pâle, immobile, sans déviation ; il n'y a pas de paralysies. La respiration est

douloureuse. La température est de 40°5; le pouls rapide. Il y a de la raideur des muscles de la nuque et des membres; la sensibilité est intacte. Le soir la température est à 41°2 et le 22 février le coma persiste, la raideur musculaire s'accentue ; la mort survient dans la soirée.

A l'autopsie, on trouve une *méningite localisée exclusivement à la convexité.* A la coupe on ne découvre aucune altération du cerveau. Il y a intégrité du bulbe et de la moelle. La dure-mère est épaissie, la pie-mère est séparée de l'arachnoïde et de la substance grise par une épaisse nappe purulente.

Ce peut être encore un érysipèle qui domine soudain la scène, entraînant une mort rapide. Il en est ainsi dans l'observation suivante.

OBSERVATION V

(Aussilloux, *Montpellier médical 1877*)

Cancer du foie. — Evolution rapide. — Erysipèle

Emmanuel P... cultivateur, âgé de 37 ans, né à Saint-Privas entre le 19 juillet à l'hôpital Saint-Eloi, salle Saint-Vincent, n° 15.

La maladie date d'un mois; cependant depuis longtemps déjà les forces du malade et son appétit diminuent ; depuis un mois son ventre grossit.

A l'entrée, on note un amaigrissement général, un teint terreux, un ventre gros sans ascite. Le foie est énorme et lisse. Depuis huit jours est apparu de l'œdème

des membres inférieurs et du scrotum. En outre il y a anorexie et des alternatives de diarrhée et de constipation.

Le 30 juillet le malade veut sortir de l'hôpital, son état restant stationnaire.

Le 4 août il revient avec un *érysipèle de la jambe droite* ayant débuté à la partie interne du membre. L'état général est déplorable, les urines rares. L'érysipèle s'étend, l'état s'aggrave et le malade succombe le 6 à midi.

A l'autopsie, on trouve un litre de liquide citrin dans le péritoine. Le foie est énorme et sa surface est un peu granuleuse. A la coupe on trouve 1° des infarctus' 2° des amas cancéreux de substance blanche, 3° son parenchyme est plus au moins décoloré.

Le cancéreux du foie peut encore succomber aux progrès d'une pneumonie, d'une bronchopneumonie. Gilbert et Hanot en rapportent plusieurs exemples; mais la pathogénie peut en être complexe, comme dans ce cas exposé par M. Mayor Collier dans la séance du 8 décembre 1893 de la *Société de laryngologie et de rhynologie de Londres*.

« Il s'agissait d'un homme âgé de 33 ans qui depuis trois mois éprouvait de la difficulté pour avaler des aliments. Il n'avait jamais eu la syphilis et présentait au début les apparences d'une bonne santé. Cependant on lui fit prendre de l'iodure de potassium dans l'éventualité d'une syphilis ignorée et latente, mais sans résultat Après avoir consulté deux chirurgiens qui diagnosti

quèrent un rétrécissement de l'œsophage par une tumeur maligne et crnseillèrent la gastrotomie, le malade entrait au *North West London Hospice* dans le but de se faire opérer.

A ce moment, il était trés amaigri, n'ayant pris aucune nourriture par la bouche depuis trois semaines. Il était si faible qu'il pouvait à peine parler. En lui faisant avaler de l'eau, M. Collier fut surpris de voir le liquide rejeté aussitôt après avoir été dégluti et non pas au bout d'un certain temps seulement comme cela arrive dans les rétrécissements organiques. Il ne tarda pas à se convaincre que le diagnostic porté était erronné ; la sonde pénétrait sans difficulté dans l'estomac. Le malade s'améliora par le repos quand soudain au bout de quelques jours il fut pris d'une pneumonie fibrineuse à laquelle il succomba.

A l'autopsie on ne put que constater l'existence d'un volumineux cancer du foie. »

Ernous de son côté rapporte quatre cas de gangrène à une période avancée du cancer ; dans l'un de ces cas l'ouverture de la paroi se fit à la région ombilicale.

Il ressort donc nettement de toutes ces observations que le *malade atteint du cancer du foie est affaibli dans sa défense contre les éléments microbiens et que les infections trouvent chez lui, pour se développer, un terrain d'autant mieux préparé que le malade est davantage cachectisé.*

CHAPITRE III

DE LA MORT RAPIDE PAR HYPERTENSION PORTALE

Mais plus intéressantes encore que ces infections sont les **hémorrhagies**, car elles dépendent directement du néoplasme et ne se produisent guère que dans certaines de ses variétés anatomiques.

En voici un exemple typique, publié par M. le Professeur Lœper dans les « **archives des maladies de l'appareil digestif et de la Nutrition** » en Septembre 1911.

OBSERVATION VI

(Lœper)

Un malade de 47 ans, malgré un volumineux cancer du foie continue à vaquer à ses quelques occupations. Pourtant des douleurs assez violentes et des vomissements fréquents l'obligent à s'aliter en février 1899, trois mois après le début de ses accidents. On le remonte un peu avec de l'arsenic et on calme ses crises douloureuses et ses vomissements avec de l'eau cocaïnée et chloroformée. Il reprend un peu d'appétit, mais son

ventre se ballonne progressivement. On fait une première ponction de dix litres d'un liquide hémorrhagique qu'on doit renouveler à des intervalles de plus en plus courts, en raison de la reproduction extrême de l'ascite. Un soir le malade est pris de vomissements noirâtres, puis franchement sanglants et meurt en quelques heures.

L'examen anatomique fit voir un volumineux *cancer adénomateux du foie avec oblitération complète du tronc de la veine porte.* lésion qui explique suffisamment l'hypertension veineuse, l'ascite et les hémorrhagies. L'estomac était d'ailleurs intact.

Les observations de cette première variété ne sont pas exceptionnelles. L'une des plus impressionnante est celle de WULF rapportée dans la thése de GILBERT.

OBSERVATION VII

(WULF, *Thèse de Tübingen, 1876, page 7)*

Un homme de 38 ans environ ne présentait aucun trouble du côté de l'abdomen, lors qu'à la fin du mois d'octobre 1873, il fut jeté par un aubergiste du haut de quatorze marches et tomba sur la région épigastrique. Dans la nuit suivante il se trouva mal, eut des vertiges et des vomissements bilieux.

Le lendemain il souffrait, avait de l'inappétence et présentait une teinte jaune.

Au bout de dix jours, il entra à l'hôpital. Il y resta environ quatorze jours. Les médecins qui le soignèrent

déclarèrent qu'il avait la jaunisse et qu'il était possible que celle-ci eut quelque relation avec sa chute.

A partir de ce moment il alla trois fois à l'hôpital. Au début il offrait plutôt les signes d'un catarrhe intestinal que d'une affection hépatique. Ce n'est qu'à sa dernière entrée qu'il devint indubitable que les troubles partaient du foie. Cet organe fortement hypertrophié, dur à la palpation, semblait pesant au malade. Il y avait les signes d'une légère ascite, l'anorexie était complète. Le malade s'affaiblit de jour en jour, l'ascite augmenta, les veines abdominales sous-cutanées se développèrent, des hématémèses se répétèrent fréquemment ; il se montra une vive douleur dans l'épaule droite et dans la nuit du 21 au 22 mai, après une hématémèse abondante le malade succomba.

A l'autopsie, on constata une ascite hémorragique sans noyaux péritonéaux, *une oblitération de la veine porte* par des bouchons cancéreux et un piqueté hémorrhagique de la muqueuse gastrique.

C'est encore une série d'*hématémèses* qui emportent le malade dans l'observation suivante de MM. Josias et Derignac.

OBSERVATION VIII

(Josias et Dérignac)

Cancer pylorique légèrement ulcéré. — Cancer secondaire du foie, hématémèses considérables

R... Jules, 52 ans entre le 29 novembre 1887 dans le service du professeur Landouzy à la Charité. Il se plaint

d'amaigrissement progressif et de douleurs abdominales. Il a des vomissements marc de café très abondants et du mœlena. La température est à 38°. Les urines sont normales. Le teint du malade est anémique.

La douleur date de quinze jours ; les hémorragies remontent à cinq jours.

A l'entrée l'examen des organes abdominaux est négatif.

Le 8 décembre, le foie est volumineux et douloureux.

Le 9 décembre l'état s'aggrave ; le malade vomit deux cuvettes de sang et l'appétit diminue.

Le 12, nouvelle grande cuvette de vomissements noirs. Les douleurs abdominales sont alors très vives. Il y a une circulation collatérale abdominale très développée.

Le 14, nouveaux vomissements. Refroidissement des extrémités. Le malade conserve son intelligence, accuse de fréquentes envies de vomir et meurt à dix heures et demie du matin.

A l'autopsie, le foie hypertrophié contient des noyaux blanchâtres. Sur la petite courbure de l'estomac se trouve une petite tumeur du volume du poing et présentant une vascularisation légère. Il y a un rétrécissement au niveau de l'orifice pylorique et de l'envahissement ganglionnaire. On s'attendait à trouver une vaste surface ulcérée ; on trouva un seul noyau pylorique. Les ganglions attenant à la veine porte sont envahis ; il y a *stase des veines de la muqueuse gastrique et hémorrhagie en nappe par vaso dilatation subite et énorme dans*

tout le système porte. L'autopsie ne relève aucune lésion vasculaire.

Dans d'autres cas, ce n'est pas par une hématémèse, mais par une *hémorragie interne* que se termine un cancer du foie. Tel ce cancer adénomateux avec cirrhose dont MM. Hanot et Gilbert ont rapporté l'observation. Telle aussi cette observation de M. Monier-Vinard, brusquement interrompue par une hémorrhagie intestinale récidivante.

OBSERVATION IX

(Monier-Vinard, *Thèse de Paris 1910*)

M. Joseph G., 54 ans entre l'hôpital de la Pitié, le 15 Mars 1909, salle Piorry. Il est adressé par le médecin qui le soigne depuis déjà plusieurs semaines et qui a dû à deux reprises (22 Janvier et 26 Février) pratiquer la paracentèse abdominale pour évacuer une fois 11 litres et la suivante 14 litres de liquide ascitique, dont la couleur, dit le malade, était jaune orange.

Le malade se livre depuis l'âge de vingt ans à des excès alcooliques, apéritifs quotidiens et petits verres.

Vers le milieu de Novembre 1908, G... ressent quelques troubles digestifs, vomissements pituiteux, selles diarrhéiques, dégoût des aliments solides et constate que ses jambes enflent au point qu'il ne peut plus mettre de chaussures.

Vers la fin de Décembre, ayant abandonné le régime lacté auquel il était soumis il ressent à nouveau des

troubles digestifs et constate une augmentation progressive du volume de l'abdomen. Malgré les ponctions d'ascite l'état du malade ne cesse de s'altérer.

Dès les premiers jours de Février, le malade remarque que son teint est terreux ; ses urines assez peu abondantes sont hautes en couleur ; les matières sont particulièrement décolorées.

Au moment de son entrée à l'hôpital, le malade est très amaigri ; mais son abdomen est très augmenté de volume. En outre d'un léger subictère, appréciable surtout au niveau des conjonctives et du plancher buccal, il présente une teinte terreuse plus foncée qu'il n'est coutume de le rencontrer chez les cirrhotiques ordinaires.

Le malade se plaint d'une sensation de faiblesse profonde et ressent quelques vagues douleurs dans la région supérieure de l'abdomen. L'appetit est très altéré ; les digestions lentes s'accompagnent de ballonnement abdominal. Le sommeil est léger, souvent interrompu par des cauchemars terrifiants ou troublé par des rêves zoopsiques.

L'abdomen est très augmenté de volume, de forme globuleuse avec étalement de l'ombilic ; dans les parties déclives existe une quantité de liquide libre d'environ six à huit litres. La région hépatique est légèrement sensible à la palpation et la matité verticale du foie est de 14 centimètres. La palpation fait percevoir des irrégularités très nombreuses et très dures.

L'examen des urines, dont le taux est remonté à 1100 grammes montre l'absence complète de sucre et des

traces indosables d'albumine. Réaction de Gmelin très nette et recherche de l'urobiline positive. G. est mis au régime lacté.

Le deuxième jour de son entrée à l'hôpital le malade se plaint de ne pouvoir dormir en raison de la gêne que lui procure le développement de son ventre. L'ascite a en effet considérablement augmenté. Une ponction évacuatrice ramène 14 litres de liquide sanglant, qui après décantation montre un sédiment abondant de globules rouges. Les bosselures du foie se perçoivent nettement.

Le 30 Mars le malade ressent de violentes coliques à la suite desquelles il rend un demi-litre environ de matières diarrhéiques, très fétides, brunes. Le lendemain, éruption purpurique sur les membres inférieurs.

Le 5 Avril, l'état s'aggrave à la suite d'une nouvelle hémorragie intestinale très abondante. Le pouls très faible bat à 120 pulsations. La température s'abaisse à 35°3. Il est prostré, abattu, percevant mal les questions qu'on lui pose. Malgré les soins le malade succombe le 9 dans un coma progressif.

A l'autopsie, dès l'ouverture de l'abdomen il sort huit à dix litres de liquide de teinte hémorragique. La surface du foie est criblée d'une infinité de bosselures dont le volume varie de celui d'une noix à celui d'une lentille. La capsule hépatique est soulevée sans être altérée. A la coupe le tissu résiste comme celui d'un foie cirrhotique.

Le tube digestif soigneusement examiné ne montre rien de particulier. Au niveau de la partie supérieure

du rectum commence une imbibition rougeâtre de la muqueuse par suite de la stagnation du sang des dernières hémorragies intestinales. Mais en aucun point la muqueuse ne présente de traces de lésions inflammatoires ou néoplasiques.

L'examen microscopique montre que le *foie est le siège d'un double processus lésionnel : d'une part cirrhose, d'autre part tissu néoformé.*

Comme on le voit, de tels accidents ne se produisent guère que dans les *adéno-cancers* et dans les *hépatomes* où la cancérisation de la veine porte ou son envahissement simple sont extrêmement fréquents. Dans leurs « études sur les maladies du fois « HANOT et GILBERT signalent à côté de l'ascite qui, pour eux est constante dans les cancers avec cirrhose, l'envahissement habituel du systéme veineux avec une activité particuliére. « Le plus souvent, disent-ils, le sinus de la veine porte, son tronc et jusqu'à ses branches d'origine sont seuls obturés par des bouchons cancéreux d'une coloration blanchâtre, gris rosé ou jaune d'or. » Les éléments cancéreux pénètrent dans les fines ramifications veineuses intrahépatiques et les bourgeons néoplasiques peuvent d'autre part s'avancer jusque dans la veine cave inférieure. Et les mêmes auteurs concluent, attestant nettement la prédilection de cette forme de cancers du foie pour le système veineux : *Si donc l'adénopathie cancé-*

reuse vient témoigner de l'infectiosité du cancer massif et du cancer nodulaire, la thrombose cancéreuse des veines fournit dans le cancer avec cirrhose le même témoignage. »

Ces accidents hèmorragiques n'existent en effet pour ainsi dire pas dans les cancers massifs ou dans les cancers nodulaires, à moins de généralisations gastrointestinales ou de compressions portes du hile du foie. Et pour expliquer ces mêmes accidents point n'est besoin de chercher un autre mécanisme que celui des *hémorragies par hypertension veineuse* des cirrhoses les plus banales ou des pyléphlélites, car généralement dans l'adéno-cancer on trouve le tronc de la veine porte comme injecté par un véritable thrombrus néoplasique au-dessous duquel le sang peut se coaguler.

Et en effet il y a une identité de symptômes reconnaissant, entre ces affections, l'hypertension portale : douleurs abdominales, ascite abondante à développement et à reproduction rapides en 24,48 heures, présence de peptones et de graisses dans le liquide péritonéal, formation d'un riche réseau de veines sous cutanées abdominales, hémorragies intestinales, diarrhée sanguinolente et séreuse. On a voulu mettre en doute la trasformation variqueuse des veines œsophagiennes et gastriques et la production de ce chef des hématémèses. Or dans la revue de la Société d'anatomie pathologique de 1889, Mosny parle d'un

homme de 72 ans qui entre le 25 Février 1880 dans le service du professeur BROURADEL pour y mourir le 9 Mars. C'était un alcoolique malade depuis 2 ans ; il avait de l'ictère et présentait une ascite considérable ; les veines des téguments abdominaux étainent dilatées et il y avait œdème important des membres inférieurs. Le foie était hypertrophié, sans bosselures. Le malade souffrait de troubles digestifs ; son appétit était perdu et ses selles étaient rares. Un hoquet survenait souvent et non accompagné de vomissements ou de nausées ; les urines de teinte acajou étaient chargés de pigments hiliaires. Peu de jours avant la mort les selles se décolorèrent et le malade fut empoté par une suite d'hématémèses.

A l'autopsie on constata la prèsence de varices de l'œsophage et de l'estomac. Le foie pesant 1628 grs était d'aspect clouté et renfermait de grosses granulations cancéreuses ramollies au centre.

Mais il peut y avoir plus encore ; *ces différents symptômes d'hypertention portale peuvent alterner* et il y a alors une véritable suppléance entre ces divers phénoménes. L'hémorragie interne peut remplacer l'ascite comme celle-ci peut prendre la place de la diarrhée. Aussi nous ne voudrions terminer ce chapitre sans parler de la diarrhée qui épuise rapidement certains cancéreux et qui elle aussi semble précipiter la marche des évènements de façon étrange. Nous citerons pour mémoire les deux

observations suivantes, dont l'une, celle d'OLLIVE reconnait un de ces cancers avec cirrhose dont les accidents d'hypertension portale semblent être l'apanage.

OBSERVATION X

(OLLIVE, *Gazette Médicale de Nantes,, 1888)*

X... entre dans le service de Pastour pour une diarrhée qui durait depuis trois mois et offrait des caractères dysentériques. Cette diarrhée s'améliora ; mais bientôt survint de l'ascite qui d'emblée atteignit des proportions considérables. Le malade présentait alors au complet les symptômes habituels de la cirrhose atrophique.

L'œdème alla s'augmentant de plus en plus, une ponction fut faite qui donna issue à six litres environ d'un liquide clair ; l'orifice produit par le trocart continua à couler jusqu'à la mort qui survint dans la cachexie.

A l'autopsie, on trouva le foie farci de noyaux cancéreux ; il présentait en outre les granulations caractéristiques de la cirrhose atrophique. Dans la veine porte porte il y avait un *thrombus* qui se prolongeait jusque dans les ramifications intra-hépatiques.

OBSERVATION XI

(FRERICHS)

Dyspepsie. — Ictère. — Gonflement douloureux du foie Mort

E... P... est admise à l'hôpital le 4 juin 1856. Elle y est morte le 18 du même mois à l'âge de 68 ans.

Jusqu'à l'automne dernier sa santé avait été bonne ; mais alors elle remarqua une tumeur dans l'hypochondre droit. En mars elle perdit l'appétit et depuis huit semaines un ictère était apparu qui atteint un haut degré d'intensité.

Les forces sont tombées ; une diarrhée est survenue ; l'amaigrissement fait des progrès rapides. Le bord droit du foie est dur, transformé en une tumeur arrondie ; à gauche au niveau de l'épigastre on sent plusieurs saillies plus petites et sensibles.

A l'autopsie, on constata un *rétrécissement de la veine porte* et du canal hépatique par des brides cancéreuses. L'intestin grêle est fort hyperhémié. Vers la valvule iléocacale la teinte devient d'un rouge velouté uniforme et la muqueuse est tapissée par de légers exsudats de formation récente.

Enfin, comme dès le début de tout syndrome d'hypertension postale, existent des signes urinaires sur lesquels MM. CHAUFFARD et CASTAIGNE insistaient dès 1899 et 1901 et que M. GILBERT a précisés depuis, il serait bon de rechercher *l'opsiurie, l'anisurie* et *l'oligurie* chez les cancéreux du foie afin d'appliquer une thérapeutique sous l'influence de laquelle on pourrait parfois pour un moment voir règresser les signes d'hypertension.

CHAPITRE IV

DE LA MORT RAPIDE PAR RUPTURE SPONTANÉE DU FOIE ET HÉMORRAGIE PÉRITONIALE

Hanot et Gilbert rapprochaient des hémoptysies bronchectasiques la *transformation angiomateuse qui au niveau des néoplasmes malins, résulterait d'un processus spécial encore indéterminé.* Les nodosités cancéreuses qui en sont le siége montrent d'innombrables lacis de capillaires semés d'anévrysmes simples, variqueux, ampullaires dont la dilatation progressive amène la compression et la disparition des éléments néoplasiques. Ces anévrysmes en se rompant pourraient être la source d'hémorragies intranéoplasiques, sous glissonniennes ou intrapéritonéales. Telle est l'observation suivante publiée par André, en 1851, dans le *Bulletin de la Société anatomique.*

OBSERVATION XII

(André)

Cancer du foie avec hémorragie dans la cavité péritoniale.

X... rentre au mois de Janvier 1851 à l'Hôtel Dieu et présente un amaigrissement et un affaiblissement progressifs. Il éprouve de violentes douleurs dans l'hypochoudre gauche. Son teint est jaune paille. Il a un peu de diarrhée.

Le 10 Avril des nausées fréquentes surviennent, accompagnées de vomissements composés des boissons ingérées. Une dyspnée marquée apparaît et le malade meurt le 26 Avril.

A l'autopsie, on trouve un caillot du volume d'un gros œuf d'oie en dedans de la vésicule et au devant du lobe de Spiegel ; il y a des pertes de substance dans le parenchyme du foie ; l'une d'elle siège sur une des masses cancéreuses, dont quelques unes sont vascularisés et très rouges.

Dans la cavité abdominale est répandu un liquide rouge foncé sans caillots ni flocons pseudomembraneux ; il n'v a pas trace d'inflammation péritonéale.

« Dans un autre cas, on trouve la capsule de glisson atteinte au niveau de son point culminant d'une transformation angiomateuse ; elle est déchiquetée à sa face interne, entamée par des capillaires dilatés et réduite à moins de un quart de son

épaisseur. La rupture était donc imminente » (HANOT et GILBERT.)

Dans un cas de RENDU, cité dans le *Dictionnaire* DE DECHAMBRE, un malade atteint de tumeur encéphaloide du foie consécutive à une tumeur testiculaire est pris soudain d'horripilation, de vertiges, de syncope, du vomissements et meurt bientôt après. On trouve un épanchement de un litre dans le parenchyme hépatique.

Ces hémorragies par rupture du foie ont été étudiées par CRUVEILHIER, FRERICHS, MURCHINSON, SIMON dans le *Dictionnaire* de JACCOUD et TEXIER dans sa thèse de 1904. Toutes les observations citées ont trait à des cancers nodulaires et le siège de la rupture est celui du noyau cancéreux. Les ruptures spontanées sont rares tandis que les ruptures traumatiques sont fréquentes et s'expliquent par la friabilité extrême du parenchyme hépatique au niveau des nodules cancéreux.

Plusieurs degrés de rupture peuvent être observés. Ce sera tantôt une simple déchirure comme dans l'observation XIII. Parfois il n'y aura pas de véritable solution de continuité, mais une grande vascularisation des bosselures comme en témoigne l'observation XIV. Dans d'autres cas la déchirure peut ne pas se limiter au noyau (obs. XV). Il pourra aussi y avoir une perte de substance complète ; on retrouvera comme dans l'observation XVI un petit

fragment de foie dans le bassin et le caillot émerge du point de départ de l'hémorrhagie ; dans le cancer nodulaire des hémorrhagies microscopiques peuvent donner jusque deux et trois litres de sang. Enfin la déchirure peut être incomplète sans hémorrhagie péritonéale (RENDU) ; la capsule de glisson est décollée et le caillot recouvre uniformément le foie. Cette rupture sous glissonnienne est l'intermédiaire entre la rupture complète et les épanchements intra-hépatiques dont il existe plusieurs exemples. CRUVEILHIER attire l'attention sur le développement énorme que subit parfois d'une façon secondaire le foie atteint de cancer, sous l'influence de l'apoplexie des masses carcinomateuses. Parfois même l'hypertrophie est localisée à une région du foie, tel ce cas de VICAISE présenté en 1900 à la Société anatomique ; le globe droit présentait en avant un prolongement linguiforme renfermant une poche kystique hémorragique. La paroi de cette cavité tapissée intérieurement de fibrine, montrait un noyau néoplasique, point de départ de la lésion pseudokystique. A un plus faible degré encore ce sont ces caillots occupant le centre d'une nodosité en voie de ramollissement.

M. BRAULT n'admet pas sans réserve la théorie du cancer hématode ; d'après cette dernière les vaisseaux seraient susceptibles d'acquérir un développement considérable et de présenter des dilatations anévrysmales proéminant à l'intérieur

des alvéoles ; pour M. Brault les cancers hématodes seraient rares et il ne s'agirait pas d'épithéliomas simples, mais bien de sarcomes angioplastiques.

Ces déchirures peuvent reconnaître pour causes la transformation néoplasique du vaisseau ; mais il semble que plus souvent il faille incriminer l'excès de tension dans les vaisseaux néoformés et la fragilité de leurs parois. D'après Hanot et Gilbert ces parois sont étouffées par les éléments néoplasiques qui pénètrent d'une façon mécanique dans leur cavité, en sorte qu'on ne peut mieux comparer le mode de pénétration des cellules cancéreuses dans les vaisseaux qu'à celui des organismes inférieurs.

Quoiqu'il en soit, les signes de la rupture du foie sont empruntés presque tous à la *symptomatologie des hémorrhagies internes*, qui l'accompagnent et par qui elle se manifeste : douleur soudaine, sensation de défaillance, bien que parfois la mort survienne insidieusement dans l'anémie aiguë. Le malade pâlit ; ses lèvres se décolorent ; il est couvert de sueurs froides et la perte de connaissance est parfois complète dès le début. Le collapsus n'atteint pourtant pas toujours ce point ; c'est alors un état lipothymique avec nausées, refroidissement des extrémités, respiration dyspnéique, pouls fréquent, petit, filiforme et température inférieure à la normale. Le ventre est souvent douloureux et le palper difficile.

Quant au *diagnostic* il devra se faire soit d'avec les affections douloureuses, soit d'avec les causes d'hémorrhagies internes. Mais le facies du cancéreux est anémique, il est blanc ; dans la péritonite il est grippé, la température en cas de rupture s'abaisse au-dessous de la normale, elle s'élève dans la péritonite. Enfin comme la péritonite terminale d'un néophasme hépatite prend le plus souvent une allure subaigue on voit que les éléments de diagnostic ne manquent pas.

Enfin il y aura des cas où l'on pourra songer à une crise de coliques néphrétiques, à une torsion salpyngienne, à une rupture d'un kyste de l'ovaire, à une crise aigue d'appendicite, à un étranglement interne. Dans tous ces cas le siège de la douleur, la température, l'état des voies digestives contribueront à établir le diagnostic.

OBSERVATION XIII

(Serrières)

Tumeur volumineuse de l'abdomen
Mort presque subite
Hémorrhagie dans l'intérieur du péritoine

Bacchus M..., tailleur, 30 ans. Entre à l'hôpital le 30 avril pour maladie du foie. Depuis longtemps il éprouvait et particulièrement dans le côté droit de l'abdomen des douleurs de nature très diverses qui se calmaient parfois spontanément dans le début de son séjour ; mais à plusieurs reprises on dut avoir recours

aux potions opiacées. Le malade ne peut dormir. On ne peut recueillir aucun renseignement sur l'invasion du mal et sa durée.

Dans la nuit du 25 au 26 mai, cet homme est tourmenté par la diarrhée. Il se leva seul pour aller à la garde-robe, fit sans aucun résultat quelques efforts pour évacuer, se remit dans son lit et se sentit défaillir. Une heure après il était mort.

A l'autopsie, quand l'instrument pénétra dans l'abdomen, il s'écoula avec impétuosité une grande quantité de liquide, évaluée à un litre et demi ou deux litres. Le foie occupait les deux hypochondres, les régions épigastrique, ombilicale, hypogastrique jusque vers la symphyse du pubis et la région iliaque droite. Il contenait de nombreuses tumeurs, de volume variable, depuis celui de deux poings réunis jusqu'à celui d'une petite noix. Il y en avait deux qui contenaient un épanchement sanguin récent ; deux autres étaient pour ainsi dire à l'état cru. Le tissu hépatique n'était pas altéré, mais comprimé. *Une des petites masses carcinomateuses du volume d'une petite noix était séparée par une espèce de déchirure du parenchyme hépatique.* Un caillot large d'un pouce contournait la portion droite et s'étendait jusque dans le flanc où se trouvait du liquide rouge. Le poids du foie était de vingt livres.

OBSERVATION XIV

(Murchinson)

Luke T..., 57 ans est envoyé à l'Hospice des Fiévreux de Londres le 20 juin 1868 comme paraissant atteint de

fièvre. On n'a aucun renseignement sur ses antécédents. On constate une émaciation considérable, une grande faiblesse ; l'abdomen est distendu par des gaz, mais aussi par des liquides. La matité hépatique semble normale. Il n'y a pas d'ictère, il n'y a pas d'albumine. Les symptômes n'allèrent qu'en empirant ; l'émaciation se fait de plus en plus prononcée ; l'ascite augmente ; subdélire et marmottement.

Le 2 février, apparaît de l'ictère accompagné d'une fièvre légère. Les évacuations contiennent encore de la bile. Le pouls est rarement au dessous de 80. La faiblesse croit de jour en jour et le malade meurt le 16 sans avoir présenté de nouveaux symptômes.

Autopsie : Dans le péritoine il y a un épanchement de de trois à quatre litres de liquide brunâtre. Le foie est séparé du diaphragme en avant de la paroi abdominale antérieure sur une étendue de deux ou trois pouces par un espace rempli de liquide sanguinolent. A la coupe le foie est résistant ; à la partie postérieure et supérieure du lobe droit existe une tumeur arrondie, grosse comme le poing ; elle s'était creusée une cavité dans le diaphragme auquel elle adhérait si fortement qu'on en laissa un fragment en enlevant le foie. La tumeur est de consistance pulpeuse, recouverte de la capsule fort épaissie. A la coupe on voit une ligne de séparation entre cette matière et le tissu dense du reste du foie ; *cette substance pulpeuse pouvait être déchirée avec la plus grande facilité ;* elle était très vasculaire, de sorte qu'elle était évidemment la source du sang épanché dans le péritoine.

OBSERVATION XV

(Murchinson)

X... est admis le 1er janvier 1867 à Whit Worth Hospital. Par son aspect extérieur il n'a rien d'une affection maligne, mais depuis deux mois il a perdu l'appétit, il éprouve un malaise général et surtout une sensation pénible de pesanteur dans le côté droit. Le foie est augmenté de volume; sa surface est très irrégulière.

Durant la première semaine, le malade éprouve peu de gêne.

Le 9, apparaissent des vomissements, des douleurs abdominales ; le malade est constipé. Jusqu'au 21 il ne cesse de présenter avec plus ou moins d'intensité des douleurs violentes a l'épigastre, des vomissements, des nausées, tandis que le foie s'hypertrophie facilement.

Le 21, il éprouve des douleurs lancinantes dans le ventre, la cachexie s'établit rapidement, puis l'œdème envahit la moitié du corps ; il y a diminution considérable des urines ; palpitations.

Le 28, le malade éprouve une douleur soudaine dans l'abdomen ; le collapsus se fait complet... X... est couvert de sueurs profuses. Il lui faut une heure pour reprendre ses sens et le lendemain les signes de collapsus avaient disparu. Les forces cependant déclinèrent très vite et la mort survint le 31 janvier.

A l'autopsie, on trouve un foie de vingt-quatre livres, atteint de cancer nodulaire ; il y a une *une déchirure de l'enveloppe péritonéale du lobe droit* perpendiculaire au

grand axe du foie et de trois pouces d'étendue. L'hémorragie d'importance minime n'avait dû servir quà augmenter la faiblesse du malade et provoquer les troubles cardiaques.

OBSERVATION XVI

(Texier)

Cancer secondaire du foie ayant abouti à une rupture spontanée et à une hémorragie mortelle dans la cavité péritonéale.

Auguste D... 62 ans, domestique entre le 3 Mars 1903 à l'Hôtel-Dieu de Rennes. Rien de spécial n'est à signaler dans ses antécédents pathologiques. Depuis le mois d'Octobre il s'est mis à tousser, mais il a continué son genre de vie. Il y a trois semaines des douleurs vives ont éclaté dans le côté droit et à l'épigastre. Le malade continue à s'alimenter, mais il manque d'entrain et ses jambes enflent. A son entrée il a l'air cachectique et éprouve une douleur vive dans le rebord costal droit ; il n'a ni vomissements, ni diarrhée, ni constipation, ni melœna. Les urines sont abondantes, rouge foncé, troubles, albumineuses,

Le 20 Mars au milieu de la nuit, le malade éprouve une oppression excessive et des douleurs dans le côté droit.

Le 21 on remarque la pâleur de sa figure ; ses extrémités sont froides ; son ventre est tendu avec fluctuation. Dans l'après-midi en allant à la garde robe

il s'affaisse et meurt subitement sans proférer une parole.

A l'autopsie on retire de la cavité abdominale trois litres de sang environ d'une collection rouge foncé. Le petit bassin contenait une nappe de sang et dans celui-ci se trouvaient des caillots et un fragment de parenchyme hépatique.

Le foie pesait 4 kilos 500. Sa surface présentait des taches et bosselures d'aspect encéphaloïde ; *une de ces bosselures était à moitié rompue ;* il en résultait une perte de substance que remplissait un caillot sanguin.

Le cardia présentait une tumeur cancéreuse.

Reins blancs et petits.

CRUVEILHIER rapporte une observation semblable à cette dernière; dans l'épaisseur du grand épiploon il y avait un foyer sanguin considérable au centre duquel était une matière encéphaloïde. Le foie était transformé en bouillie grisâtre, réunie en foyers considérables qui se touchaient sans intermédiaire.

Enfin en présence de certaines tumeurs fluctuantes, on a pu croire à l'existence d'un kyste ou d'un abcès. Cruveilhier signalait déjà cette erreur possible.

HANOT et GILBERT rapporte une observation d'un cancer du foie où une tumeur fluctuante fut prise pour un kyste hydatique. La ponction retira du sang et l'interne de service pensa à un anévrysme ; mais bientôt l'on abandonna cette idée, car on ne

constatait aucune modification de la circulation dans les membres inférieurs. L'autopsie révéla la présence d'un kyste hématique développé aux dépens d'un noyau cancéreux.

En 1897 la question fut portée à la *Société de Chirurgie* et RICARD y exposa le cas d'une tumeur néoplasique vasculaire du foie qui fut prise pour un kyste hydatique. Après laparatomie on se trouva en présence d'une tumeur liquide qu'on ponctionna et le lendemain le malade mourut.

BROCA ponctionna une tumeur dans la région du foie et là encore du sang sortit et le malade mourut bientôt après.

De ces faits BROCA tirait cet enseignement: *lorsqu'on soupçonne un cancer du foie et lorsque les signes physiques sont ceux d'une tumeur liquide, la laparatomie exploratrice doit être faite de préférence à la ponction.*

CHAPITRE V

DE LA MORT RAPIDE PAR INSUFFISANCE HÉPATIQUE AIGUE OU SURAIGUE

Les infections secondaires, les symptômes de rupture du foie, les symptômes d'hypertension postale peuvent donc se surajouter aux manifestations habituelles du cancer du foie pour en précipiter la marche. Ce sont là des accidents qui apparaissent nettement comme causes de mort rapide. Mais ce ne sont pas les seules et parfois la mort survient sans qu'il soit possible cliniquement de reconnaître les raisons de l'aggravation, la nature du processus qui l'a déterminée. Ce n'est alors que par une étude clinique et anatomique attentive que l'on parvient à en établir le substratum physiologique et anatomique.

Bien qu'il faille rappeler que selon BARD le cancer, loin d'annihiler les cellules, leur communiquerait une vitalité exaltée, *il est incontestable que le cancer du foie, surtout dans la forme massive est très souvent accompagné de graves signes d'insuf-*

fisance. Celle-ci dépend d'ailleurs beaucoup plus des lèsions de dégénérescence que des lèsions de sclérose ; c'est de la sorte qu'agissent toutes les causes d'insuffisance aigue et chronique, que ce soient des intoxications, des maladies infectieuses, la syphilis ou la tuberculose.

« Le foie, dit HANOT, est un rouage fondamental de la nutrition générale. Il alimente toute l'activité organique et la défend contre les poisens. » Or en cas de néoplasie de cet organe, la gêne circulatoire dont il est le siège, l'épuisement de ses réserves en graisse et en glycogène doivent le rendre plus vulnérable. doivent amoindrir sa résistance et rendre incurable une hépatite secondaire, qui serait sans cela, susceptible de guérir tout comme nombre d'insuffisances hépatiques passagères dues à des maladies aigues légères du tube digestif.

Et voici tout d'abord une observation de M. le Professeur LAPER.

OBSERVATION XVII

(LŒPER)

S... âgé de 47 ans, terrassier, entre à l'hôpital Tenon, en novembre 1900 dans le service de M. Achard pour des douleurs au côté droit, un amaigrissement marqué et une diminution de forces assez considérable. Son facies est maigri, subictérique ; son ventre un peu gros et ses jambes légèrement œdématées. Les urines sont

peu abondantes et contiennent 10 grammes d'urée, un chiffre d'azote total presque double, ce qui donne un coefficient azoturique de 0,60 environ.

La palpation fait percevoir au creux épigastrique une tumeur grosse comme une tête de fœtus un peu résistante et sensible, qu'on localise assez sûrement dans le lobe gauche. Le foie à droite paraît lui aussi augmenté de volume et inégal. Il n'y a pas d'ascite, pas de vomissements, pas d'hématémèse. On pense à un kyste hydatique ; mais l'examen du sang ne révèle qu'une anémie marquée de deux millions et demi et pas d'éosinophiles. Le malade est soumis quotidiennement au sérum et au méthylarsinate de soude. On l'alimente avec des bouillies, des potages, des farines chocolatées, du jus de viande crue.

Son poids reste stationnaire,, mais le volume de la tumeur augmente. Le 5 novembre, la jaunisse s'accentue et un peu de diarrhée apparaît avec une légère élévation thermique et quelques douleurs intestinales ; malgré cela, le malade prétend n'être pas assez souffrant pour prendre le lit. Le 6, il refuse de se lever. On est frappé de sa torpeur, on a peine à le réveiller et on n'obtient de lui que des réponses brèves après lesquelles il se reprend à somnoler. Sur les jambes sont apparues quelques taches purpuriques et les gencives sont un peu saignantes. A deux heures de l'après-midi il entre dans le coma et meurt à 5 heures, vingt-sept heures après le début des accidents. L'urine avait notablement diminué, contenait des traces de sucre, beaucoup d'indican, pas

d'acétone et le *coefficient azoturique s'était abaissé à 0,47.*

A l'autopsie on trouve dans le lobe gauche une masse énorme remplie de sang dont les parois sont comme déchiquetées, deux noyaux semblables occupent le lobe droit. *L'examen histologique* montre des éléments cellulaires multiples, sarcomateux allongés ou arrondis, les uns véritablements géants représentent des cellules vaso-formatives ou de grands macrophages remplis de globules rouges et de leucocytes, les autres plus petits mélangés à des hématies et des globules blancs au sein de vaisseaux en formation.

Le diagnostic de sarcome angioplastique fut porté par M. Brault lui même.

Les régions saines du foie sont remplies de leucocytes polynucléaires et de lymphocytes sans organisation. Les cellules sont granuleuses, adipeuses pour la plupart. Les éléments de Kupfer sont en réaction et les espaces portes remplis de leucocytes migrateurs.

Voici donc un cas où durant l'évolution d'un cancer hématode du foie survient une infection gastro-instestinale ; la diarrhée, la fièvre, l'ictère, si légers qu'ils fussent en sont les témoins. Survient alors une hépatite secondaire ; le malade ne peut y résister ; l'infiltration leucocytaire, la dégénérescence granulo-graisseuse des éléments nobles constituent le substratum anatomique de cette hépatite. D'ailleurs l'observation confirme cette hypothèse

d'infection, car une prise de sang faite dans la veine du bras la veille de la mort permit de mettre en évidence un bacille voisin du colibacille et un staphylocoque doré qui furent également retrouvés à l'autopsie dans le parenchyme même du foie.

FIERICHS, dans son traité pratique des maladies du foie, rapporte une observation toute semblable où à la suite de troubles digestifs, le foie frappé de cancer se gonfle et devient douloureux. La mort survient à la suite d'un collapsus rapide et à l'autopsie on trouve dans les nodus des éléments cellulaires de formes variées se rapprochant des cellule du tissu conjonctif. Les uns sont effilés et très longs, les autres ronds et plus petits. Entre ces noyaux cancéreux *nombre de cellules contenaient une grande quantité de molécules graisseuses.*

Dans d'autres cas, la mort ne survient pas du fait d'une détermination entérohépatique, mais bien au milieu d'*accidents nerveux rapidement mortels*, en voici quelques exemples :

OBSERVATION XVIII

(PRÉVOST. — *Bulletin de la Société anat. février 1865)*

Cancer du foie. — Accès épileptiformes.

X... entre le 20 février 1865 dans le service de Vulpian. Il se plaint depuis quinze jours d'étouffements et d'anorexie. Dans la nuit du 21 février il manifeste une grande

agitation, au point qu'on doit l'attacher. Ses paroles sont incohérentes, ses réponses difficiles. On ne note pas de déviation des yeux et de la face ; la sensibilité est conservée ; mais il y a des troubles de la parole. Quelque temps après survient une *attaque épileptiforme :* mouvements convulsifs, perte de connaissance, écume à la bouche. La résolution survient au bout d'une demi-heure et bientôt commence l'agonie.

La mort a lieu à trois heures. Dans les antécédents on ne note aucune attaque d'épilepsie.

A l'autopsie on ne note aucune lésion de l'encéphale, pas d'athérome des artères, pas de caillots dans les artères pulmonaires. Le cœur est normal. Quand au foie il est presque tout entier envahi par les noyaux cancéreux et le *parenchyme hépatique n'existe plus guère que vers son bord postérieur.*

OBSERVATION XIX

(Hannot et Gilbert)

Cancer secondaire du foie. — Epithéliome alvéolaire.

E... 31 ans entre le 5 Février 1885 à l'hôpital Tenon, service de M. Hanot.

Depuis quelque temps déjà il avait la pituite le matin lorsque dans le commencement de Novembre 1883 il perdit l'appétit. Pendant 8 jours il eut une diarrhée abondante qui l'affaiblit beaucoup ; toutefois il continua à travailler jusqu'en janvier 1884, ne mangeant pas, s'affaiblissant et maigrissant. Vers le milieu de Janvier apparaissent des vomissements en même temps que

l'on peut constater l'existence d'une tumeur au creux épigastrique. Le malade a du quitter le travail et s'aliter.

Jusqu'au 14 Mars le malade continue à vomir fréquemment tandis qu'il s'amaigrit ; les vomissements sont marc de café.

Le 15 Mars le malade reste constamment endormi, les yeux mi-clos ; absolument décoloré comme s'il était tout à fait exsangüe, ayant l'aspect d'un cadavre. Les battements du cœur et les pulsations artérielles sont très rapides.

Le 27 Mars, le malade sort de son engourdissement. La veille il a mangé une cotelette sans vomir ; il est resté debout une demi-heure.

Les jours suivants le malade continue à s'alimenter, un litre de lait, un litre de limonade vineuse et 250 gr. de pain. Le taux des urines s'est relevé à 2 litres 500 en 24 heures.

Le 2 Avril, au matin, de sept heures et demie à huit heures, le malade s'est mis à crier et à se convulser ; en même temps ses yeux étaient tournés. Au moment de la visite il est tranquille mais répond à peine aux questions et déclare ressentir un grand malaise.

Vers midi il est pris d'une crise convulsive analogue à celle du matin et vers une heure il meurt.

Autopsie. Foie de 3.200 grammes. La surface est hérissée régulièrement de saillies marronnées variant du volume d'un grain de millet à celui d'une noix. Dans l'intervalle des marrons la substance du foie présente une couleur brune, violacée, d'apparence un peu muscade. Les nodosités cancéreuses sont consti-

tuées par un stroma conjonctif limitant les alvéoles. La nécrose granulo graisseuse des nodosités se présente sous des apparences variables selon l'âge de ces nodosités. Les éléments qui ont subi cette altération ne montrent plus de noyaux distincts, perdent la netteté de leurs contours et se confondent en une masse commune granuleuse, colorée en jaune brun par le picro carmin, en rose par l'écosine hématoxylique, en bleu par le violet de méthyle, en rose violet par la fuchsine.

Quant aux cellules hépatiques, celles qui entourent les veines centrales sont fortement pigmentées et au sein de nombreux lobules on trouve des nodules formés de petites cellules rondes, ne contenant ni cellules géantes, ni cellules cancéreuses..

Tumeur primitive au niveau du pylore.

Rien au cerveau. Rien aux veines.

Dans toutes ces observations *se succèdent des périodes de bien être relatif et d'aggravation des symptômes ;* les unes et les autres révèlent l'état d'équilibre instable des cancéreux du foie, leur manque de résistance vis à vis des diverses infections dont témoignent les nombreux infiltrats lymphocytiques rrconnus à l'examen histologique.

Mais il est des cas dans lespuels le coma survient rapidemement, brutalement même, sans autres symptômes de localisation précise dans le cours d'une saté relativement satisfaisante.

En voici deux exemples dont le second est tout particulièrement saisissant.

OBSERVATION XX

(Routier. — *Bulletin de la Société anat. Mars 1878)*

Le nommé G... égoutier, âgé de 31 ans, entre à la Charité, salle Saint-Félix, n° 17, le 9 Février 1878.

Antécédents pathologiques : fièvres typhoïde à 10 ans et quelques accès de fièvre intermittente qu'il aurait eu pendant son service militaire qu'il a fait en Afrique. Il y a trois mois il a fait une pleurésie droite ; il sortit guéri de l'hôpital et passa le mois de Décembre 1877 et le commencement de Janvier dans un état de santé parfaite en apparence.

Vers les derniers jours de Janvier il a senti quelques douleurs dans le côté droit, mais a continué son travail ; vers les premiers jours de Février les douleurs ont augmenté et il a eu de l'ictère ; ses selles étaient décolorées et son urine foncée en couleur.

A son entrée le malade présentait une teinte ictérique prononcée et se plaignait de douleur dans la région du foie. Ce qui frappait surtout c'était la matité énorme que dénotait la percussion du foie. En avant la matité s'étendait de deux cms au-dessous du mamelon à vingt-un cms au-dessous. Les urines contenaient du pigment biliaire en abondance ; les fèces étaient peu décolorées.

Du 12 au 18 Février on vit peu à peu la teinte ictérique

diminuer et disparaître, mais le ballonnement du ventre augmentait.

Le 20 le foie parut s'être rehaussé.

Le 25 le malade eut du délire durant la nuit, il se levait de son lit en sorte qu'on dut l'attacher.

Le 26 et le 27 le délire a continué, séparé par des intermittences de lucidité parfaite ; l'amaigrissement fait des progrès effrayants.

Le 1er Mars le malade mourait après un de ces accès de délire avec de la respiration stertoreuse et dans le coma.

Autopsie : On trouva dans l'abdomen une quantité de liquide évaluée à trois litres environ.

Le foie apparaît très congestionné et parsemé de noyaux blanchâtres dont la plupart sont en cupule sur la face convexe ; le bord tranchant du foie est assez régulier.

Le péritoine ne présente pas de dégénérescence. Tous les organes examinés avec soin ne révèlent aucune lèsion.

Le foie à la coupe présente une quantité considérable de grosse masses blanchâtres, dures, comme squirrheuses et quelques autres masses jaunes également dures ; *la substance hépatique a presque complètement disparu.*

L'observation nous montre bien la possibilité de l'insuffisance par suite de la disparition presque totale du parenchyme hépatique ; mais nous aurions voulu savoir l'état de ce parenchyme dans

l'intervalle des nodules cancéreux. L'observation suivante due à M. Lœper nous rend mieux compte de l'importance de l'hépatite dans ces symptômes d'insuffisance.

OBSERVATION XXI

(Lœper)

X,... âgé de 59 ans entre salle Saint-Christophe dans le service du professeur Dieulafoy au mois d'août 1905. Un peu amaigri, les conjonctives jaunâtres, mais conservant encore bon appétit, sans dégoût ni de la viande, ni de la graisse, ce malade se plaint surtout de l'augmentation de volume de son ventre. On trouve le foie gros, de vingt-deux centimètres de haut et farci de noyaux. Pas d'ascite, pas de circulation collatérale. En raison de quelques symptômes intestinaux on examine le rectum et constate une petite tumeur à douze centimètres environ de l'anus. Le diagnostic porté fut donc : cancer primitif du rectum, cancer secondaire du foie ; mais comme l'état général était assez bon, on se demanda si la syphilis ne pourrait être en cause et l'on prescrivit un traitement de frictions, piqûres, iodure même qui durant quinze jours parut faire merveille. L'appétit reprend, le malade se promène dans la salle et le diagnostic semble se vérifier.

En septembre apparaît une hémorrhagie intestinale. Un nouvel examen du rectum ramène un débris sanieux qui est nettement épithéliomateux. Le malade pourtant continue à s'alimenter et souffre peu.

Le 7 octobre alors qu'il avait supporté le matin un long examen et répondu nettement à toutes les questions, il est pris subitement d'une douleur dans le flanc droit au dessus du foie, on lui fait une piqûre de un centimètre cube de morphine, et à 9 heures du soir il était mort sans autre phénomène, presque sans coma.

L'autopsie montre un cancer du rectum du type papillaire légèrement ulcéré et un cancer secondaire du foie typique, en marrons légèrement déprimés. Le foie pèse 3 kgr. 900.

Entre les lobules, les cellules se colorent mal par l'hématéine éosine orange et bleu ; on trouve de *nombreux lymphocytes, un peu de graisse et des éléments en dégénérescence évidente.*

Dans ces quelques observations, la mort semble survenir du fait d'une *insuffisance hépatite aiguë ou suraiguë ;* on y retrouve les *phénomènes nerveux* et là où on l'a recherché le *syndrome urologique caractéristique* : oligurie, indicanurie, augmentation de l'acide urique, abondance du pigment brun, diminution énorme et brusque du rapport azoturique. Il est certain que plus les examens de laboratoire se multiplient, plus tendra à disparaître l'étiquette de « mort rapide de cause inconnue » qu'on retrouve dans des travaux encore récents traitant de cette question. Ces symptômes d'insuffisance peuvent en effet apparaître brusquement, tuer de façon foudroyante sans que rien n'ait pu faire

prévoir une issue aussi brusque ; d'autre part s'il arrive en de certains cas que l'examen macroscopique d'une pièce, comme dans les observations XVIII et XX fasse concevoir l'hypothèse d'une insuffisance par la raréfaction extrême du tissu hépatique, il est non moins évident que parfois le nombre des nodosités n'est pas très considérable, que les nodosités elles-mêmes n'ont pas atteint un développement important ; dans ces derniers cas la cause de la mort pourrait être ignorée si par une étude clinique et anatomique attentive on ne parvenait à établir la *présence d'une hépatite aigue, suite de quelque infection gastro-intestinale nouvelle ou bien encore de quelque intoxication soit alimentaire, soit médicamenteuse*. Or bien peu d'auteurs ont étudié l'état du parenchyme hépatique dans l'intervalle des nodules cancéreux. Dans leur observation XXVII, ici reproduite, MM. Hanot et Gilbert constatent une infiltration leucocytaire, sans en parler davantage. M. le professeur Lœper mettait bien en relief dans un article des Archives de l'appareil digestif cet état du parenchyme. Hanot et Gilbert signalaient l'hyperplasie fibreuse qui entoure les nodules néoplasiques. Au chapitre concernant les hémorrhagies nous parlions de la contagion, de la dilatation des vaisseaux, des effractions vasculaires et même dans certains lobules des foyers apoplectiques analogues à ceux du foie cardiaque et que Curvei-

LHIER dénommait apoplexie des masses carcinomateuses. Ces constatations sont banales pour ainsi dire et depuis longtemps elles ont été signalées. Banales aussi les réactions cellulaires dans le voisinage des lésions néoplasiques : tantôt on rencontre des éléments hypertrophiés, tantôt des cellules présentant de la surcharge graisseuse ou de l'atrophie pigmentaire ; le nombre des granulations zymotiques peut être diminué. Fréquemment encore on voit au voisinage des veines quelques lymphocytes et un certain degré de réaction inflammatoire. Les espaces portes eux aussi ne sont pas sans être frappés à l'habitude d'un certain degré de sclérose, mais c'est une sclérose limitée sans prolongements et dont les ilots ne s'anastomosent pas les uns avec les autres autour des lobules ou dans leur intérieur.

A côté de ces lésions fréquentes et presque habituelles, il en est de beaucoup plus importantes ; les observations XVII et XXI sont caractérisques à cet égard. Ce que l'on y note c'est la *dégénérescence granulo-graisseuse du parenchyme resté sain,* c'est l'*infiltration marquée de tous les espaces conjonctifs*, l'encombrement des globules par les leucocytes migrateurs et la *réaction lympho conjonctive jeune.*

Dans l'observation XVII, le foie du malade « paraissait sain à l'examen macroscopique, dans l'intervalle des éléments néoplasiques ; au microscope les *cellules apparaissaient mal colorées, les grains*

avaient disparu, les noyaux étaient pâles et ratatinés ; quelques éléments étaient néanmoins troubles et amorphes ; la plupart contenaient de *grosses gouttes graisseuses* autour desquelles se groupaient de plus petites granulations également teintes par l'osmium et le soudan. De plus une *abondante infiltration de petits macrophages et de lymphocytes* encombraient les espaces portes, écartaient les trabécules, débordaient le lobule et s'essaimaient autour des éléments nobles du foie. En quelques points, on trouvait de vrais nodules infectieux sans ramollissement central, sans cellules géantes. A ces lymphocytes se joignaient un assez grand nombre de polynucléaires. » LŒPER.

L'observation XXI, l'observation XIX sont identiques ; les lésions dégénératives comme les lésions diapédétiques sont particulièrement intenses et en présence de ces constatations on ne peut douter de l'entrée en scène d'un processus aigu ou subaigu récent. CHANTEMESSE et PODWYSSOTSKY font remarquer que la pathologie expérimentale offre un tres grand nombre de faits prouvant la sensibilité du foie sain vis-à-vis des toxines microbiennes ; la mort peut être brutale, extrêmement rapide en certains cas. Peut-on donc s'étonner que des cancéreux dont le foie souffre d'une gêne circulatoire intense, dont les réserves en fer, en glycogène, sont épuisées, soient plus vulnérables et moins résistants vis-à-vis

des intoxications intestinales et qu'ils puissent succomber subitement à une hépatite terminale suraigue? De tels épisodes surviennent dans le cours des cirrhoses veineuses et biliaires, des ictères chroniques par rétention et dans nombre d'autres maladies du foie ; la mort survient alors du fait d'une hépatite qui, en d'autres circonstances, eut pu être curable.

Nous avons donc à nous attendre à l'éclosion des accidents de l'insuffisance hépatique chez les cancéreux du foie. *L'élévation de la température* doit les faire craindre, de même que l'augmentation rapide du volume du foie ; la moindre infection gastrointestinale peut devenir soudain une cause rapide d'aggravation. La quantité d'urée de 25 à 30 grammes, chiffre normal des vingt-quatre heures peut tomber à 16, 12, 10 grammes et même au voisinage de 0. En corrélation avec cette *diminution de l'urée* on constate *l'abaissement du coefficient azoturique d'utilisation* qui peut tomber de 0.90, chiffre moyen à 0.80, 0.50 et même 0.44. Il y a une augmentation de l'ammoniaque dans l'urine et dans le sang, il y a augmentation de l'acide urique. A côté de ces troubles qui interviennent dans l'action du foie sur les albuminoïde il en est d'autres qui sont en rapport avec la fonction protectrice du foie, telle l'indicanurie à laquelle Gilbert et Weil ont attribué une grosse importance dans le

diagnostic des insuffisances hépatiques et dont d'autres auteurs ont nié l'existence, il est vrai.

Le foie joue un rôle important dans la régulation thermique ; il est donc facile de prévoir que dans des cas de cancer massif du foie ayant envahi la presque totalité du parenchyme, il y ait des *hypothermies persistantes* reconnaissant comme cause l'insuffisance hépatique.

Enfin certaines hémorrhagies, épistaxis répétés par exemple, peuvent mettre sur la voie du diagnostic et surtout guider le pronostic.

Et maintenant il nous reste à savoir de quelle façon survient la mort dans ces cas d'insuffisance hépatique ? Brutalement parfois, et alors le coma s'établit d'emblée, le malade meurt rapidement, sans que rien n'ait pu faire prévoir pareil dénoûment ; seul l'examen anatomo pathologique permet un diagnostic rétrospectif. Tel le malade de l'observation XXI. Le plus souvent cependant il y a eu une série de petites crises d'insuffisance, passagèrement guéries, mais révélant l'instabilité de l'organisme du cancéreux vis à vis de la moindre infection, ou de la moindre intoxication même alimentaire. Enfin une crise terminale emporte le malade le plus souvent d'une façon brutale. Dans ces derniers cas la détermination entéro hépatique peut paraître évidente ; fièvre, ictére, diarrhée semblent la caractériser ; mais parfois aussi la mort survient

au milieu d'accidents nerveux. Le délire que FRERICHS disait autrefois bruyant et furieux est au contraire de façon générale tranquille ; mais à côté de lui il faut citer une forme plus bruyante débutant par une céphalalgie intense et aboutissant aux accidents convulsifs limités à un membre ou à un groupe musculaire ou généralisés sous forme de convulsions épileptiformes (observ. XVIII), avec cri initial, incontinence d'urine, spasmes tétaniques.

Enfin les formes hyperthermiques seraient moins rapidement mortelles que les formes hypothermiques et ceci se comprend puisque ces dernières sont la preuve d'une altération profonde de la fonction de la cellule hépatique.

CHAPITRE VI

DE LA MORT RAPIDE PAR CANCÉRISATION SECONDAIRE GALOPANTE

Il est une autre cause de mort rapide dans le cancer du foie ; certes les accidents terminaux relèvent encore ici du syndrôme de l'insuffisance hépatique, mais les examens anatomiques révèlent une entité si spéciale, qu'il nous a paru préférable de l'isoler des formes morbides décrites précédemment. C'est en effet la *cancérisation galopante secondaire* qui dans les observations suivantes terminera brusquement l'évolution d'un cancer du foie et donnera à l'affection tous les symptômes de l'hépatite surajoutée.

C'est *tantôt une infiltration diffuse et quasi foudroyante de tout le parenchyme, tantôt encore une multiplicité de petites embolies cancéreuses* qui suppriment le fonctionnement de l'organe sans pénétrer les lobules. A faible grossissement, les éléments cancéreux ne diffèrent guère des éléments normaux, mais l'irrégularité de dimensions des

cellules, la multiplicité des noyaux, la présence de figures karyocynétiques, enfin l'abondance du glycogène sont autant de preuves de leur véritable nature et de leur vitalité.

MM. HANOT et GILBERT rapportent une observation de cancer nodulaire du foie où la mort survint en quelques heures, alors que la santé paraissait satisfaisante.

OBSERVATION XXII

(HANOT et GILBERT)

(Communiquée par le Dr de Gastel)

Cancer nodulaire primitif du foie

D..., couturière, entre le 22 février 1882 à l'hopital Péan, salle Sainte-Claire, n° 23. Elle est malade depuis un an ; elle se plaint de digestions pénibles et de dégoût pour les aliments, surtout pour le pain et la viande ; elle n'a jamais eu de douleurs d'estomac, jamais non plus de vomissements ; mais elle a considérablemeilt maigri tandis que ses forces allaient toujours déclinant. Elle n'a jamais eu de jaunisse ni de troubles de défécation. Rien au rectum. Rien à l'utérus.

Depuis quatre mois la malade se nourrit de lait qui est très bien supporté.

Le 23 février on note à l'examen une pâleur de la face, non cachectique. Il n'y a pas d'ascite, il n'y a pas d'œdème. Le foie déborde de six travers de doigts le rebord costal. Son bord inférieur arrive au niveau de l'ombilic ; l'exploration n'est pas douloureuse.

Quelques jours après la malade succombe rapidement avec tous les signes de l'ictère grave.

Autopsie. Le protoplasma de la cellule hépatique se colore comme d'habitude par le picrocarmin, le noyau au lieu d'être rose est rouge éclatant. *Certains noyaux sont hypertrophiés* au point de dépasser communément 12 μ de diamètre et d'atteindre 15, 18, 20, 22 μ. *Beaucoup de ces noyaux sont segmentés. Un grand nombre de cellules hépatiques possèdent ainsi deux noyaux distincts ou encore contigus et non séparés.*

Il y a une *coloration anormalement intense des noyaux;* mais en certains endroits il y a des modifications plus profondes d'un certain nombre de groupes cellulaires Par place, l'hypertrophie est excessive et les cellules hépatiques acquièrent des proportions considérables ; ainsi se trouvent constituées des nodosités à cellules gigantesques pourvues de noyaux monstrueux. Les unes sont foumées de quelques éléments visibles au microscope, les autres visibles à l'œil nu font une tache claire plus ou moins large au fond du parenchyme hépatique. Au fort grossissement, les noyaux apparaissent formés d'un certain nombre de noyaux petits ou gros pourvus ou non de nucléoles ; il y a jusque 20 et 30 noyaux par bloc nucléaire.

Le protoplasma des éléments néoplasiques se colore en jaune brun clair par le picrocarmin ; la cellule hépatique a une teinte brune très marquée. Il y a atrophie, destruction des cellules hépatiques voisines non atteintes par ce processus ; parmi les cellules hépatiques comprimées, on en peut voir qui s'aplatissent et s'effilent

entre les éléments hypertrophiés en même temps que le noyau s'allonge ; elles deviennent alors conjonctiformes si elles ne sont transformées en tissu conjonctif véritable.

Cette observation montre bien la transformation néoplasique diffuse et cette pluie de nodules en miniature dont est criblé le parenchyme hépatique. L'observation suivante des mêmes auteurs rappelle cette premiére en tous points.

OBSERVATION XXIII

HANOT et GILBERT

Cancer nodulaire primitif du foie

Marie B..., 59 ans, entre le 14 septembre 1881 à Laribosière, dans le service du professeur Jaccoud.

Il y a 25 ans, elle eut une première attaque très violente de coliques hépatiques et depuis de nombreuses crises se sont succédées ; mais les douleurs étaient moins intenses et il n'y eut jamais d'ictère. La santé fut somme toute satisfaisante jusqu'au début de l'attaque actuelle. Au début d'août des douleurs surviennent dans l'hypochondre droit ; elles sont très vives et d'allure paroxistique. Les selles sont décolorées.

Au début de septembre apparaît un ictère jaune sale à reflets verdâtres ; les urines deviennent rares, sédimenteuses ; le foie dépasse de deux doigts le rebord costal. On ne sent à sa surface aucune nodosité. Apy-

rexie. On prescrit l'eau de Vichy, le lait et un purgatif salin.

Le 17 septembre, donc trois jours après l'entrée de la malade à l'hôpital, l'état s'aggrave : Quelques vomissements, diarrhée bilieuse peu abondante, anxiété, angoisse que rien n'explique dans l'appareil cardio-pulmonaire ; la respiration est profonde, suspirieuse, précipitée ; le pouls filiforme est à 112 ; la langue est sèche ; on constate de l'algidité périphérique, un état de collapsus toxique ; il y a parfaite intégrité de l'intelligence ; la température est de 37°.

La malade meurt dans la nuit après avoir vomi quelques gorgées de liquide noir et sanguinolent.

A l'autopsie, le foie est volumineux, il pèse 3110 gram. sa consistance est diminuée, les lobules sont peu distincts ; il y a un véritable *semis de granulations grisâtres* de quelques millimètres à un centimètre de diamètre. Les nodosités paraissent contemporaines. Le mode de continuité des éléments néoplasiques et des cellules hépatiques ne peut être nettement déterminé à cause de la disparition de la disposition trabéculaire du foie. Dans les loges du tissu conjonctif, les cellules cancéreuses contenues sont innombrables et nulle part ne s'implantent perpendiculairement aux cloisons connectives. Elles ont les formes les plus variées Leur taille est en moyenne de 12 μ. Le diamètre des noyaux est presque égal à celui de l'élément cancéreux, le protoplasme est peu abondant.

Et peut-il y avoir observation plus probante

encore que la suivante dont l'examen histologique révèle l'infiltration de tout le parenchyme par les éléments cancéreux ?

OBSERVATIONS XXIV

(Examen histologique fait par M. Lœper)

Un malade de 51 ans entre à l'hôpital Tenon pour des digestions pénibles et un certain dégoût des aliments et est examiné par M. Launois qui fait le diagnostic de cancer du foie.

Son ventre n'est pas gros, ses jambes ne sont pas œdématiées ; il est anémié mais non cachectique et l'issue fatale paraît encore bien lointaine, lorsqu'il est pris subitement de vomissements, de malaise général, de troubles cérébraux ; son foie semble s'hypertrophier à vue d'œil et devient très douloureux, et le malade succombe trois jours après le début de ces accidents dans le coma.

A l'autopsie, on trouve un cancer massif du foie, avec un noyau du volume d'une tête de fœtus, blanc et presque nacré à la coupe et plusieurs noyaux ou taches de moindres dimensions. Au microscope les noyaux cancéreux ont la disposition trabéculaire ; dans leur intervalle le parenchyme est infiltré d'éléments de moyen volume disposés en traînées et en *petits nodules microscopiques qui semblent à première vue des éléments inflammatoires et sont en réalité des éléments cancéreux.*

Les lobules d'apparence sains en sont criblés et

l'aspect répond assez bien en certains points à ce que les Allemands décrivent sous le nom de cancer diffus.

Tous ces éléments, même 24 heures après la mort, sont extrêmement *glycogènes*.

On ne peut douter qu'il s'agisse là d'une carcinose rapide greffée sur un cancer primitif d'évolution plus lente.

Toutes ces observations montrent qué la mort rapide peut survenir du fait de l'infiltration brutale, foudroyante de tout le parenchyme par les cellules cancéreuses. Mais elle peut encore relever d'une insuffisance hépatique reconnaissant elle même une multiplicité d'*embolies cancéreuses* qui sans pénétrer le parenchyme hépatique suppriment irrémédiablement le fonctionement du foie. L'observation suivante nous en semble être un bon exemple.

OBSERVATION XXV

(Hayem et Gilbert)

(Revue mensuelle de médecine, 1883)

R... J.-M. 64 ans ciseleur entre le 3 janvier 1883 à l'hôpital Saint-Antoine, salle Magendie, n° 11.

Histoire clinique : 2 chancres de la verge à 19 ans. Alcoolisme avéré. Il y a 6 semaines il a noté la perte de l'appétit, un malaise général, une diarrhée assez abondante.

Il y a trois semaines son ventre a commencé à gonfler

et quelques jours après est apparu de l'enflure des jambes.

3 Janvier. Langue rouge sur la pointe et les bords, recouverte d'un enduit épais au centre. Inappétence-constipation. Ventre météorisé. La circulation des veines sus ombilicales est très développée. Le foie sur la ligne mammaire a une hauteur de 7 centimètres. Ictère prononcé. Pas d'hypertrophie de la rate. Rien au cœur, rien aux vaisseaux. Amaigrissement considérable.

6 Janvier, l'ascite augmente, l'ictère se fonce. Urines : 500 grammes.

8 Janvier, dyspnée. Urines : 600 gr. Abattement marqué.

11 Janvier, dyspnée augmente toujours. Urines : 250 grammes.

12 Janvier. Mort à 11 heures dans le coma sans phénomènes d'excitation.

Autopsie. Foie légèrement hypertrophié. Son poids est de 1.900 grammes. L'artère hépatique est béante et perméable, le canal hépatique est vide. Les ganglions du hile sont tuméfiés et jaunes. Dans l'intérieur du parenchyme hépatique on trouve deux cavités de la dimension d'un petit œuf de poule ; l'une siège sur le bord postérieur, l'autre à la face supérieure. Chacune de ces cavités renferme une bouillie molle. Chacune est limitée par des parois jaunâtres assez résistantes. Les veines hépatiques sont vides. En incisant avec des ciseaux le tronc de la veine porte, ses branches gauche et droite, l'on peut voir que *les canaux sont complète-*

ment injectés par cette bouillie molle de couleur jaune orange. Cette bouillie enlevée, la veine reste recouverte de détritus jaunâtres. Le péritoine renferme plusieurs litres de liquide.

Examen histologique. La bouillie des deux cavités hépatiques est formée de cellules cancéreuses volumineuses aux formes variées et bizarres et aux noyaux géants et multiples.

Le tissu du foie n'est nulle part envahi par le néoplasme ; les lobules sont sillonnés par des bandes scléreuses, se rattachant au type de la cirrhose biliaire. Les travées hépatiques étaient formées d'éléments à noyaux peu distincts infiltrés de pigments biliaires. Par place se détachaient au milieu des lobules pigmentés des nodules composés de travées hypertrophiées refoulant le parenchyme ambiant. Les éléments constituants des nodules étaient uniformément colorés en rose et ne montraient ni noyaux visibles ni grains de pigments. De petits foyers de microbiose masqués par la décoloration et la pigmentation des éléments apparaissaient par intervalle au sein des nodules précités. Ajoutons enfin que *par un examen attentif on pouvait distinguer en dehors des nodules un certain nombre de cellules hépatiques commençant à se déformer et à présenter des signes de dégénérescence apparents.*

Enfin de *nombreuses coupes pratiquées jusqu'aux plus fines subdivisions de la veine porte les montraient farcies d'éléments cancéreux.*

Dans toutes ces observations de cancérisation secondaire galopante, la température est restée normale jusqu'aux derniers moments. Il semblerait toutefois que l'*élèvation de la température locale et générale*, signalée assez souvent, puisse être en certains cas rattachée au travail actif qui se passe au milieu des éléments eux même du néoplasme. Aussourd dans sa thèse de 1882 sur « L'élèvation de température dans les néoplasmes » en donne pour causes les infections, les maladies intercurrentes et la généralisation du néoplasme. Nous avons précédemment montré à quel point le cancéreux du foie était fragile vis à vis des infections de tous genres et en particulier comment une hépatite qui eut été curable chez d'autres sujets moins profondément débilités, chez eux était rapidement mortelle. A ce chapitre se rattache une autre pathogénie de la fièvre ; ne peut elle être due à la généralisation rapide du néoplasme ?

Déjà Hanot et Gilbert disaient : En raison de cette prompte évolution du cancer modulaire à forme fébrile, il est naturel de supposer que la fièvre qui le caractérise est le résultat de la multiplication exceptionnellement rapide des élèments néoplasiques. » Et Peter disait : « En Pathologie comme en mécanique partout où il y a un travail accompli, il y a calorique dégagé. » Estlander comparaît le développement des sarcomes à évolution rapide à

la formation des abcès où les changements et les réactions subis par les éléments cellulaires s'accompagnent de chaleur locale et de fièvre.

L'observation suivante semble être un de ces cas de cancer fébrile à évolution très rapidement mortelle ; *la fièvre y semble se rattacher au développement subit d'un cancer jusque là bien toléré.*

OBSERVATION XXVI

(Monnet)

Du Cancer du Foie

(Archives gén. de méd. 1855, 1er vol.)

B... femme de 36 ans, robuste, de constitution athlétique, éprouve une forte émotion morale, dont elle se remet difficilement. De retour à Paris elle reprend sa profession de domestique ; mais elle tombe bientôt malade ; ce n'est que dix jours avant son entrée à l'hôpital Necker le 7 mars 1854.

Il est impossible de faire remonter la maladie avant cette date. Tous les soirs, vers les trois heures la malade a un accès de fièvre avec les trois stades : frisson, chaleur, sueur. Elle perd l'appétit et éprouve des tortillements douloureux au creux de l'estomac.

Le 7 mars, l'embonpoint est prononcé ; tout autre décubitus que le décubitus droit est douloureux ; il y a une tumeur douloureuse à l'épigastre et à l'hypochondre droit ; la peau chaude est inondée de sueurs ; le teint

n'est pas jaune paille. Le visage exprime une vive souffrance, mais l'intelligence est entière.

Le 8 mars la journée est meilleure, mais des mouvements convulsifs occupent les doigts et les muscles de l'avant bras droit.

Le 9, nouveaux frissons, nouvelle élévation de température. Le pouls est à 92. 40 respirations à la minute.

Jusqu'au 12 le mouvement fébrile persiste, il y a douleur, vomissements fréquents ; le foie s'accroit chaque jour avec une rapidité surprenante ; sa surface est irrégulièrement bosselée.

Le 12 la sclérotique est jaune, un peu d'ascite entre en scène ainsi que de l'œdème des jambes et de petites ecchymoses sur les membres. La malade a de la jactitation, une sensation de fin prochaine. D'ailleurs celle-ci s'accomplit le 14 mars au milieu de l'intégrité la plus parfaite de l'intelligence.

Autopsie le 15 mars ; le foie est énorme, bosselé, défiguré ; sa substance propre est dégénérée, jaunâtre réduite à peu de chose en présence de la matière encéphaloïde crue disséminée partout ; de ci, de là il y a de petites apoplexies hépatiques.

Ainsi donc voici un cas où la fièvre semble rattachée à la multiplication rapide du néoplasme. MONNERET y voulait voir un élément propre à confirmer le diagnostic. Ce serait plutôt le contraire, puisque dans nombre de cas le diagnostic porté fut égaré par le mouvement fébrile ; on parlait de

variole, de fièvre typhoïde et parfois l'autopsie découvrait un cancer du foie (AUSSOURD). Mais plus important est ce symptôme au point de vue du pronostic ; c'est alors qu'il devient d'une valeur incontestable. Si étant donné un cancer du foie nettement établi par les troubles du côté de l'appareil digestif, par les douleurs vives spéciales propres à cette maladie et surtout par l'augmentation du volume de l'organe et la présence d'une tumeur inégale et bosselée, on voit la fièvre s'allumer et persister en dehors de toute complication viscérale et de toute lésion de voisinage, c'est là un signe certain que la maladie entre dans une phase aigue. La tumeur prend généralement en peu de temps un volume important ; les symptômes s'aggravent et le malade meurt rapidement.

L'organisme tout entier peut même être envahi par les éléments néoplasiques ; nous ne voulons pas parler ici des métastases, mais bien d'une infiltration cancéreuse pénétrant rapidement tous les organes ou quelques uns d'entre eux plus spécialement ; macroscopiquement il n'y a pas de lésions, tout paraît normal et voici qu'un examen histologique attentif montre cette cancérisation galopante généralisée. C'est ainsi que dans un poumon sain en apparence, les cellules néoplasiques envahissent les alvéoles sans que les travées de la charpente paraissent en rien altérée. Ainsi l'observation

suivante témoigne de l'extrême généralisation de ce processus.

OBSERVATION XXVII
(Bard)

J... Eugène, 34 ans entre le 1er mars 1897 à l'hôpital. Il y meurt le 9 mars. Alcoolique. Antécédents personnels : érysipèle récent de la face. Pas d'antécédents héréditaires. L'érysipèle a débuté le 25 décembre. dix jours après le malade était guéri, mais il ne peut reprendre son travail que vers le milieu de janvier. Il y a quatre semaines il a du l'interrompre à nouveau à la suite de violentes douleurs dans la jambe gauche. Perte de l'appétit, faiblesse.

Depuis les douleurs n'ont été qu'en s'accentuant. La pression le long du sciatique est douloureuse. Le malade souffre de 11 heures du soir jusqu'au matin. Signe de Lassègue. Exagération des deux réflexes rotuliens. Pas d'albumine.

Le 4 mars l'état est peu satisfaisant, il y a une teinte subictérique des conjonctives, pas d'œdème. L'abdomen est peu saillant. La matité hépatique commence en haut à la 5e côte et mesure 26 cms. sur la ligne mammaire. La région de la face convexe est lisse, renittente, uniforme ; le bord inférieur est tranchant et dur.

Pas de matité sur la ligne médiane ou dans les flancs. Toutefois dans le décubitus latéral complet il y a un peu de matité dans les points déclives. Epistaxis aujourd'hui seulement.

Les jours suivants l'ictère s'accentue. Les épistaxis se

répètent peu abondants d'ailleurs. Le dernier jour l'urine fait défaut ; le cathétérisme donne issue à 100 gr.

Urines du 6 mars, vol. : 280 : dens. : 1021 : urée : 1 gr. 0 P^2 0^5.

Pas d'albumine, pas de sucre. Réaction acide faible.

Pigments biliaires abondants.

Autopsie : Abdomen contient un peu de liquide hématique. Le foie pèse 5800. Pas de ganglions mésentériques ; la surface du foie est lisse sans granulations. Sa coloration est rosée, tâchetée de blanc. Sur les coupes même aspect qu'à la surface sans sclérose, sans ramollissement. Infiltration générale uniforme. Aucune partie de l'organe n'est indemne et il n'y a pas de noyaux qui s'individualisent. Au niveau du hile gros ganglions blancs n'exerçant aucune compression sur les voies biliaires et le tube digestif.

Rien n'apparaît à l'examen macroscopique dans les autres organes sauf un léger épanchement séreux dans la plèvre droite, rien aux poumons.

Histologiquement *le foie est infiltré en tous sens par des cellules épithéliales rondes, petites, très colorées, pauvres en protoplasma.* Les noyaux sont bien colorés, multinucléolés. C'est un type embryonnaire rappelant l'aspect du cancer thyroïdien ; mais il n'y a pas de substance colloïde. Les rares vestiges de parenchyme hépatique sont en dégénérescence graisseuse.

Le poumon est infiltré par les cellules néoplasiques qui envahissent les alvéoles sans détruire la charpente.

Il y a de petits ilots d'infiltration dans la vésicule.

Quoiqu'il en soit, *hépatite surajoutée, cancérisa-*

tion secondaire galopante amènent toutes deux la mort dans le syndrome de l'insuffisance hépatique aigue ou suraigue. De toute façon *la cellule hépatique est frappée de déchéance* et la mort est certaine à brève échéance. Cependant au point de vue clinique on peut distinguer deux formes dans l'évolution des ces accidents terminaux.

C'est *tantôt une forme suraigue*. Un malade se présente à l'hôpital se plaignant de quelques vagues troubles gastriques ou de douleurs dans le coté droit. Rien du côté des antécédents personnels ou héréditaires ne peut donner de renseignements. L'âge est assez avancé et le sujet paraît vigoureux. Tout au plus peut-on relever un alcoolisme plus ou moins ancien. L'examen du patient montre une légère teinte subictérique des conjonctives ; l'amaigrissement est peu marqué ; la maladies ne remonte en général qu'à une ou deux semaines. Rien d'anormal ne se révèle du côté des divers organes, à peine parfois un léger souffle systolique à la pointe ou quelques râles assez fugaces du côté des poumons. Les fonction de nutrition s'accomplissent régulièrement ; les urines sont généralement foncées, mais parfois se manifeste une certaine répugnance pour les aliments. Le foie peu ou pas douloureux est légèrement hypertrophié. La température est souvent un pen supérieure à la normale, de préférence le soir. Le médecin dans ces condi-

tions pense à un embarras gastrique ou à une hépatite aiguë, à la fièvre typhoïde, à la variole, à un kyste hydatique suivant les symptômes et leur degré de gravité ; mais en général le pronostic est peu sévère. Et voilà que soudain la scène se transforme brusquement ; le foie grossit sous la main et c'est le symptôme capital qui attire le plus l'attention. En quelques jours, en quelques heures même le volume de l'organe est double ; il y a des accidents de gêne circulatoire ; la palpation abdominale est délicate. Le pronostic s'assombrit et malgré tout on ne peut que rester surpris en voyant arriver à un aussi bref délai le délire ou la stupeur précurseurs d'une mort qui survient en général de trois à sept semaines après le début de la maladie.

Tantôt c'est sous un autre type clinique que la maladie évolue ; ici en effet *la période aigue succède à une autre période* pendant laquelle le sujet n'était plus dans un état physiologique. Le malade a d'abord perdu l'appétit et pendant six semaines, deux mois il a oscillé entre des périodes de santé satisfaisante et de troubles digestifs ; il s'en inquiète et se décide à consulter un médecin, quand soudain la maladie entre dans une nouvelle période aigue très courte ; l'organisme épuisé lutte mal et la mort survient en quelques jours. L'autopsie seule peut expliquer parfois une marche si rapide et une mort aussi prompte.

CHAPITRE VII

DE LA MORT RAPIDE PAR ACÉTONÉMIE ET ACIDOSE

L'insuffisance hépatique est donc responsable de nombre de morts rapides dans le cancer du foie ; elle explique souvent des accidents terminaux graves survenant parfois brutalement et bruyamment sans que rien n'ait pu les faire prévoir. Mais il est une dernière catégorie de cas où la mort est particulièrement remarquable, brusque, violente, sans que parfois des symptômes dyspnéiques ou cardiaques aient revêtu un caractère plus accentué qui puisse faire prévoir son approche, sans que parfois soient apparues même des crises convulsives ; *ces accidents doivent alors s'expliquer par une intoxication générale assez analogue à celle que l'on rencontre dans le diabète et les dyspepsies graves :* c'est l'*acétonémie*, c'est l'*acidose* qui sont en scène et nous en trouvons quelques exemples rapportés par divers auteurs.

C'est à cette intoxication spéciale que Von Jacksch,

Senator, Tollens, Klemperer ont attribué le coma diabétique et presque tous les auteurs se rattachent aujourd'hui, pour expliquer ce dernier à la théorie de l'intoxication acide, énoncée par Stadelmann et développée par Naunyn et ses élèves.

Mais tandis que ces divers auteurs se livraient à leurs recherches en s'attachant à l'étude des maladies où il y avait présence de sucre dans les urines, Klemprer, Von Jacksch décrivaient le tableau symptomatique de ce genre de coma chez un cancéreux dont l'urine contenait de l'acétone en quantité abondante (*Verhandlungen des zeveit Congresses für innere medicin 1889*). A leur suite Senator (*Zeit schrift fur Klin-medicin, B° VII, p. 235*) et Riess (id. *Supplement zù Bandl VII*) apportèrent un riche ensemble de cas de comas survenus chez des non diabétiques et surtout chez des malades atteints d'anémie grave et de carcinome.

Aujourd'hui les rapports des corps acétoniques sont mieux connus et il est démontré que l'acétone se retrouve dans toutes les maladies où apparaissent la dénutrition et l'autophagie ; aussi MM. Labbé écrivait-il : « Il semble donc que l'on doive élargir cette étude et donner à l'acidose toute l'ampleur d'un processus pathologique commun à nombre d'affections différentes, la considérer comme un syndrôme aigu terminal de toutes les maladies cachectisantes s'accompagnant de forte dénutrition :

cancer, opérations graves, obstruction intestinal, etc... (*Presse médicale, 5 février 1910*).

L'organisme obligé de vivre sur son propre fond n'a à sa disposition que des graisses et des albumines ; ses réserves de glycogène sont en effet vite épuisées. Les corps acétoniques, l'acétone, l'acide oxybutyrique dérivent des graisses et des albumines et peut-être plus des albumines et on ne voit passer de corps acétoniques dans l'urine que si l'organisme est privé d'hydrates de carbone ou est devenu incapable de les brûler. En tout cas, l'*intoxicatton acide rend impossible la vie cellulaire* et quand elle existe, elle entraine des accidents trés rapidement graves comateux et parfois convulsifs. Les produits acétoniques, c'est-à-dire l'acide diacétique et l'acide *B*-oxybutyrique qui sont responsables de l'intoxication acide sont normalement brûlés dans le foie et quand cet organe est détruit, ils ne sont plus comburés suffisamment et peuvent s'accumuler dans l'organisme. Aussi une observation de MM. Labbé dans la *Presse médicale de 1910*, montre-t-elle la possibilité de voir le coma par acidose survenir au cours d'une affection hépatique. « Ainsi, dit-il, les malades mourant d'un cancer du tube digestif tombent souvent à la fin dans un état comateux qui rappelle le coma diabétique et par son aspect clinique et par l'acétonurie qui l'accompagne. »

D'autre part le foie fortement cachectisé et

dénourri ne trouve plus les ferments et les substances hydrocarbonées (sucre, glycogène, lévulose, pentose, glycérine, glycérose, asparagine) indispensables pour combattre l'intoxication acide, comme il ne peut plus produire l'ammoniaque nécessaire à la neutralisation de l'acide. EDSALL dans un article du *Wiener Medizinische Wochenschrift* de 1910 émet un avis semblable.

Enfin pour BLUM il faudrait même que le foie soit lésé, et cela serait primordial pour que l'acide *B*-oxybutyrique donne naissance à l'acide diacetique ; à l'état normal le processus serait d'ailleurs inverse.

KLEMPERER, SENATOR, ALBUN et MEYER ont rapporté des exemples typiques de ce genre d'évolution du cancer du foie, les uns voulant que l'intoxication dépende du processus cancéreux lui même, les autres de sa localisation à un segment du tube digestif ou à une glande annexe.

Nous rapportons ici deux observations, l'une ancienne de Senator, l'autre récente du Professeur Lœper.

OBSERVATION XXVIII

(SENATOR, *Zeitschrift f. Klin. medicin Bd VI)*

Cancer secondaire du foie. — Mort dans le coma

Carl Sch..., menuisier, 43 ans, est accepté le 13 décembre 1891 à l'hôpital Augusta. Durant les années

1869, 1872, il avait souffert de rhumatisme et en 1878 avait pris un tœnifuge. Depuis ce temps il avait souffert de douleurs dans le côté gauche, d'abord pendant les aspirations profondes, ensuite à tout moment. Les douleurs augmentèrent toujours en même temps qu'il perdait l'appétit. Les selles étaient paresseuses.

Le malade est étonnamment pâle et amaigri. A l'épigastre on constate une tumeur de la grosseur d'une noix, très douloureuse. Pouls normal, 36°2. L'urine de couleur normale laisse déposer un sediment uratique. Pas d'albumine. Pas de sucre, mais une forte proportion d'indican.

Pendant son séjour à l'hôpital Sch... eut des vomissements répétés mais jamais caractéristiques.

Le 18 février le malade éprouva de violentes secousses très douloureuses dans les jambes ; tout sommeil lui est ravi. Son amaigrissement est énorme; son réflexe patellaire a disparu à droite, il est très faible à gauche.

Le 19, le malade qui jusqu'alors n'avait jamais eu de fièvre eut le soir 38°.

Le 20, pas de fièvre le matin, mais 39.7 le soir.

Le 21, la température a baissé à 36; elle reste telle toute la journée. Mais la manière d'être du malade a changé; contrairement à son habitude il est demeuré apathique toute la journée, tandis que sa nuit fut sans repos.

Le 22, il souffre beaucoup et le soir on remarque qu'il a de la dyspnée.

Le 23, la nuit a été très agitée malgré une piqûre de morphine. Le matin la respiration est bruyante, le

pouls à 100, la t. à 35°8. Le poids spécifique de l'urine est de 1017. Pas de sucre, pas d'albumine. Avec le perchlorure de fer l'urine se colore uniformément en rouge. Par distillation avec l'acide sulfurique naissait de l'acide crotonique, *il y avait donc dans l'urine de l'acide oxybutyrique.*

Le 24 le malade a uriné dans son lit ; il réagit très peu à la voix, à la piqûre, la respiration est fréquente, le pouls petit. Les pupilles sont petites, mais réagissent encore à la lumière.

Le soir de ce jour le coma est profond ; les pupilles sont reserrées, la respiration superficielle et la mort survint le 25 au matin.

A l'autopsie on découvrit nne tumeur carcinomateuse de la courbure de l'estomac, au voisinage du pylore. Il y avait dans le foie de nombreux noyaux métastatiques.

OBSERVATION XXIX

(Lœper, *Archives des maladies de l'appareil digestif, sept. 1911*)

X..., 56 ans, commence à ressentir dans le côté droit une certaine pesanteur ; ses digestions se font plus lentes et son appétit diminue ; un certain état diarrhéique alterne avec la constipation. Considéré comme entéritique par un confrère de province, il vient à Paris consulter en juillet 1909, trois mois après le début des accidents. C'est un homme grand, d'assez bon aspect, le visage assez coloré, les yeux vifs, nullement ictérique.

Son poids est encore élevé puis qu'il pése 77 kilogs.

Couché, son abdomen paraît volumineux ; l'hypochondre droit est plein et la palpation permet d'y constater une masse considérable dépassant d'une main environ le rebord costal, masse dure, mamelonnée, mais à peine douloureuse.

Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale, les jambes ne sont pas œdématiées.

Le diagnostic de cancer du foie ne pouvait faire de doute, malgré la conservation d'un assez bon état général, d'un certain appétit et d'un certain embonpoint. L'estomac, l'intestin, le rein, le pancréas paraissent sains et l'examen des selles démontre l'absence de sang. Pendant le mois qu'il vécut à Paris, le malade suivit un traitement anodin, piqûres de cacodylate, extrait de foie, jus de viande, etc... Son foie augmenta de un travers de doigt et de nouvelles bosselures apparurent.

Comme il existait dans l'urine des traces de sucre, on fit un examen complet que je donne in extenso :

Volume.	1150 centimètres cubes.
Urée	12 grammes.
Chlorures.	9 —
Azote total	14.4 —
Azote de l'urée	10.8 —
Acétone.	traces.
Acidité à + 15°s	3.27 au lieu de 1.25 environ.
Acide lactique.	présence.
Acide oxybutyrique. .	présence.
Glycose.	traces.
Albumine.	traces.

Cette analyse ne révèle guère qu'une acidité marquée avec acétone, acides lactique et oxybutyrique. Le rapport azoturique est presque normal : 0.73.

Trois jours après cette analyse, le malade se préparait à quitter Paris, lorsqu'il se trouve *subitement* mal à l'aise, se plaint d'une douleur épigastrique, de gêne respiratoire, rend à trois reprises des vomissements d'odeur spéciale, tombe dans le coma et meurt onze heures après le début des accidents. L'urine rendue pendant cette période atteignait à peine 250 centimètres cubes, avait une densité de 1011, une acidité de 3,1, contenait encore de l'acétone, mais présentait une toxicité faible de 70 centimètres cubes par kilogramme d'animal.

L'autopsie ne put être pratiquée, mais il n'est pas douteux qu'elle eut révélé un cancer du foie à type nodulaire et peut être un cancer primitif puisqu'au moins cliniquement, les divers organes étaient intacts. Son évolution, pendant cinq mois torpide, s'accéléra subitement et après cette longue phase de tolérance, la mort survint en onze heures.

Dans ces observations la mort semble être bien causée non par une affection ou intoxication surajoutée, mais bien par une *intoxication acétogène* caractérisée par l'acidose et l'acétonémie. Comme on peut s'en rendre compte l'*examen urologique est de premier ordre pour établir un diagnostic exact ;* tandis que dans l'insuffisance hépatique le

rapport azoturique s'abaisse subitement à des chiffres très faibles, ici il demeure voisin de la normale ; par contre l'acidité urinaire augmente au moins dans les derniers jours ; l'acétone et l'acide *B*-oxybutyrique font leur apparition dans les urines. Et c'est pourquoi, afin de déceler l'intoxication dès son début, il importerait de faire un examen méthodique des urines chez les cancéreux du foie, de le répéter souvent, de rechercher l'acidité, les réactions de Gerhardt, de Lieben, même si l'affection semble évoluer de façon lente et si l'examen clinique ne permet pas de s'attendre à un dénoûment aussi brusque. En effet l'odeur acétonique des urines et de l'haleine est un signe trop tardif pour laisser le temps d'agir à une thérapeutique utile et quant aux symptômes précurseurs du coma : respiration à type spécial, abattement ou agitation, céphalée, tachycardie, hypothermie, ils sont trop inconstants et pas assez caractéristiques.

De ces notions il est possible de faire découler des *indications thérapeutiques :* comme les hydrates de carbone ne donnent pas naissance aux corps cétoniques et comme il en empêche la production, comme les albumines leur donnent naissance, il est tout d'abord rationnel de diminuer la viande et l'albumine et d'augmenter la proportion d'hydrocarbonés ; la prescription de certains

aliments, tels les légumes verts, les bouillies d'avoine seront utiles.

Ensuite l'edministration à hautes doses de bicarbonate de soude : 20, 40, 60 gr. de ce médicament neutraliseront les acides formés. Même à la moindre apparition des phénomènes avant-coureurs (fatigue excessive, somnolence, sensations d'éblouissement ou de vertige, vomissements, douleur épigastrique, respiration suspirieuse, on est autorisé à pratiquer immédiatement une injection intra veineuse de bicarbonate de soude. *L'ensemble de ces symptômes n'est même pas nécessaire ; il suffit que l'un d'entre eux se montre avec persistance* (M. LABBÉ).

Les médicaments diurétiques sont utiles car ils évitent la rétention dans l'organisme des substances toxiques, rétention qui peut se produire au moment même de l'éclosion des accidents mortels et qui explique la diminution un peu paradoxale à cette époque de l'acétone, de l'acide, de la toxicité urinaire(LEWIN, F. MEYER, VON JACKSCH).

Enfin les déplacements, les voyages, les fatigues, les émotions sont nuisibles au malade en imminence de coma ; une dame vient un jour consulter le Professeur LANDOUZY entre deux courses ; à l'odeur acétonique de l'haleine il lui conseille de rentrer chez elle et de se reposer. La malade mourait la nuit même dans le coma.

CONCLUSIONS

I. Le cancer du foie a une ÉVOLUTION TOUJOURS PROGRESSIVE ET PARFOIS RAPIDE. Le malade qui en est atteint se trouve pour ainsi dire dans un équilibre physiologique instable ; la moindre infection, la moindre intoxication surajoutée peuvent lui être fatales.

II. Il est des COMPLICATIONS BRUSQUES qui surviennent inopinément au cours d'un état de santé relativement satisfaisant et sans que rien n'ait pu permettre de les prévoir. Elles entraînent une mort rapide à brève échéance.

III. Sur les malades déjà cachectisés toutes les INFECTIONS MICROBIENNES ont une prise facile ; tantôt l'infection se localisera au foie (abcès multiples le plus souvent) ; tantôt elle frappera toute autre organe (péritonites, parotidites, méningites, érysipèles, gangrènes).

IV. La mort rapide peut survenir dans le SYNDRÔME DE L'HYPERTENSION PORTALE ; hémorrhagies, hématémèses, diarrhée, ascite peuvent se

suppléer et alterner. De tels accidents ne se produisent guère que dans les *adéno cancers* et dans les *hépatomes* où la cancérisation de la veine porte ou son envahissement simple sont extrêmement fréquents.

V. Certaines formes de cancer du foie (cancers hématodes pour les uns, sarcomes angioplastiques pour d'autres), semblent être prédisposées à occasionner la *rupture du foie ;* il paraît préférable d'incriminer dans ces cas l'excès de tension dans les vaisseaux néoformés et la fragilité de leurs parois. Comme un kyste hématique peut se développer aux dépens d'un noyau cancéreux et être pris pour un anévrysme, un kyste hydatique..., chaque fois que l'on soupçonne un cancer du foie, *la laparatomie exploratrice doit être préférée à la ponction.*

VI. En dehors de ces accidents surajoutés, il en est d'autres qui peuvent brusquement terminer l'évolution d'un cancer du foie sans que l'examen clinique ait pu permettre de déceler la cause de l'aggravation ; c'est là le fait de L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE AIGUE OU SURAIGUE accompagnée de ses phénomènes nerveux, de son *syndrome urologique caractéristique : oligurie, indicanurie, augmentation de l'acide urique, abondance du pigment brun, diminution énorme et rapide du rapport azoturique.* Au point de vue histologique l'insuffisance peut être due à une *raréfaction extrême du tissu hépatique*

sain ; mais ce qui est caractéristique c'est l'*infiltration leucocytaire des espaces conjonctifs*, la *réaction lympho conjonctive jeune* et la *dégénérescence granulo graisseuse* du parenchyme resté sain. Ce sont là autant de témoins d'une hépatite récente surajoutée.

VII. Par les mêmes symptômes d'insuffisance hépatique le malade peut succomber à une CANCÉRISATION SECONDAIRE GALOPANTE, qu'il s'agisse d'une infiltration de tout le parenchyme ou de petites embolies cancéreuses. La *fièvre* qui se montre en de pareils cas peut être due simplement à la multiplication excessivement rapide des éléments néoplasiqnes.

VIII. La mort rapide peut encore advenir du fait d'une *intoxication plus générale analogue à celle que l'on rencontre dans le diabète et dans les dyspepsies graves :* c'est l'ACÉTONÉMIE, l'ACIDOSE qui font succomber le malade avec tous les signes du coma diabètique. Dans ces cas le *syndrome mologique diffère considérablement d'avec celui des insuffisances hépatiques* : ici diminution brusque du rapport azoturique, là au contraire rapport normal ou presque, mais augmentation de l'acidité urinaire et présence d'acétone et d'acide *B*-oxybutyrique dans l'urine.

IX. Ces considérations n'ont pas qu'un intérêt théorique : évidemment rien ne peut empêcher un

malade atteint de cancer du foie de mourir plus ou moins rapidement ; mais *par une* THÉRAPEUTIQUE APPROPRIÉE *il sera parfois possible d'éviter ces accidents subits*, si on a pu les prévoir et cela surtout par l'examen des urines, fréquemment répété. Prévenir l'hépatite et prévenir l'acidose, telle sera donc l'œuvre du clinicien.

Vu : le Président de Thèse,
PIERRE MARIE.

Vu : le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ACHARD. — 2 cas de cancer primitif du foie avec hyperthermie. (*Soc. méd. des hôpitaux, 10 avril 1896*).

ANDRAL. — Cliniques de médecine. *Tome II.*

ANDRÉ. — Cancer du foie avec hémorrhagie dans la cavité péritonéale *(Bull. de la Soc. anatom. 1851).*

ARNALDO VITI. — *Bull. della Société tra et cultori di Sc. méd., v. 1887.*

AUSSILLOUX. — *Montpellier médical, 1877.*

AUSSOURD. — *Thèse pour le doctorat. Paris 1882.*

BOUCHARD. — *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies. Paris 1887, p. 83.*

BOURGES. — Cancer du foie. — (*Manuel de médecine Debove et Achard.*

BRAULT Tumeurs *(Manuel d'hist. path. Cornil et Ranvier, 1901).*

BROCA. — *Gazette hebdomadaire*, 1897 n° 12.

BUDD. — Traité des maladies de foie. *3e édition française.*

BUDIN. — *Bull. de la Société anatomique 1874.*

Chauffard. — Cancer du foie *(Traité de médecine Charcot-Bouchard-Brissaud)*.

Colliny. — Quelques observ. de cancer du foie *(Archives générales de médecine)*.

Curveilhier. — Atlas d'anatomie pathologique-1830-1842. livre XXXVII, p. 4.

Congrès français de médecine. — XII[e] session. Lyon 1911.

Coste J.-J.-M. — Considérations sur le cancer. *Th. de Bordeaux.* 1907-08.

Cyr. — Traité pratique des maladies du foie. *Paris*, 1887.

Debove-Achard-Castaigne. — Manuel des maladies du foie. 1910.

Derville. — Cancer du foie et de l'estomac avec fistule épigastrique. Suppuration. *Bull. de la Société anatomique.* 28 mars 1884, p. 270.

Dieulafoy. — Traité de pathologie interne.

Dieulafoy. — Marche et pronostic du cancer du foie *Journal de médecine et de chirurgie*, 1885, p. 269.

Dupré et Camus. — Société médicale des hôpitaux, *mars* 1904.

Ernous. — Etude sur le cancer du foie. *Paris*, 1879.

Flouret. — *Thèse de Lyon 1902.*

Frerichs. — Maladies du foie *(2[e] édition française)* p. 876.

Gilbert. — Contribution à l'étude du cancer primitif du foie. Du cancer massif du foie. *(Th. de Paris 1886).*

Gilbert et Surmont. — Cancer du foie *(Traité de médecine de Brouardel et Gilbert).*

Gilles de la Tourette. — Cancer hématode. Mort par rupture d'un noyau cancéreux et épanchement de sang dans le péritoine *(Bull. soc., an. 1885)*.

Goetz. — Bulletin de la Soc. anatomique 1878.

Gordon. — Case of Cancer of the liver. (*In Dublin quarterly. Jour. 1867*).

Hanot. — Ictère grave hypothermique (*Soc. méd. des hôpitaux, 24 mars 1896)*.

Hanot. — Ictère grave hypothermique (*Soc. méd. des hôpitaux, 31 mars 1893*).

Hanot. — Note sur l'action du colibacille dans l'ictère grave hypothermique (*Soc. de Biologie, février 1894*).

Hanot. — Ictère grave hypothermique sans colibacille. (*Soc. de biologie, novembre 1894)*.

Hanot. — Cancer primitif du foie et suppuration. *(Semaine médicale, novembre 1893. Presse médicale 1895*).

Hugenin. — Un cas de rupture de la vésicule biliaire suivie d'hémorrhagie mortelle à la suite de carcinome hématoïde siégeant au lieu de réunion des trois conduits biliaires. (*Wirchow's Archiv. Bandl 173. Heft, mars 1903, p. 552)*.

Hybord (O.). — Cancer du foie. Mort subite. (*Bull. de la soc. anatomique 1867, p. 711*).

Joffroy. — Hypothèses dans le cancer du foie (*Mémoires de la Société de biologie 1869. p. 225)*.

Josias et Derignac. — Bull. soc. anatomique 1863.

Klemperer. — Berliner Klinische Wochenschrift 1889.

Lenow. — id. 1887

Lépine. — id. 1873, p. 666 à 740.

Litten. — Uber einen Fall von infiltrierten Leberkrebs. (*Arch. für Pathologie. An. und Physiol. Bd CXXX 1880. d.-269.*

Labbé Marcel. — Acétonémie et acidose du foie (*Presse médicale* 1910, p. 90).

Labbé et Violle. — La théorie de l'acide et le coma diabétique (*Presse médicale* 1911, p. 284).

Lancereau. — (*Compte-rendu de l'Académie de médeciue* 11 mars 1902).

Loeper. — La mort rapide dans le cancer du foie. (*Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition* sept. 1911) et Leçons de path. digestive· *2 série, Masson 1912*).

Magnus Lévy. — Das coma diabeticum. *Halle 1909.*

Monier Vinard. — Une nouvelle forme de cancer du foie. L'hépatome. (*Thèse de Paris*, 1910. *Oh. I*, p. 19).

Moizard. — *Bull. de la soc. anatomique.* 1882, p. 520.

Monneret. — *Archives générales de médecine*, 5e série. Tome V, 1885.

Murchinson. — Leçons cliniques. *Edition française.* Obs XVIII.

Nicaise. — *Bull. de la soc. anatomique*, février 1900.

Ollive. — Cancer du foie. Thrombose de la veine porte. (*Gazette médicale de Nantes* 1885-1886. IV. 46).

PRÉVOST. — *Bull. de la soc. anatomique*, 1865, p. 88.

POIRIER. — Cancer du foie avec cirrhose. *Thèse de Lyon*, 1899-1900.

RENDU. — Tumeurs érectiles du foie simulant des infarctus. *Bull. de la soc anatomique* 1870.

RENDU. — *Bull. de la soc. anatomique et physiologique de Bordeaux* 1895.

RIESS. — *Zeitschrift für Klinische médicin. Bandl VII.* Supplément 1890.

RIOUJOL. — *Thèse de Lyon* 1899.

ROBERTS. — *Journal de thérapeutique de Gübler.* 25 avril 1883.

ROUTIER. — *Bulletin de la société anatomique* 1878.

SENATOR. — *Zeitschrift für Klinische médicin. Bd VII.*

THOMAS. — La cachexie cancéreuse, *nouvelle revue*, Janvier 1908.

VERGELY. — *Société anatomique et physiologique de Bordeaux, p. 75, 1894.*

VIOLLE L. — Recherches expérimentales sur l'acidose. *Th de Paris*, 1909.

VON JACKSCH. — Verhandlungen des zweit. Congresses für inner medicin 1889.

WÜLF. — *Thèse de Tübingen* 1876.

ZÜBER. — *Bull. de la soc. anatomique, mars 1893.*

IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE LA LIBRAIRIE OLLIER-HENRY
26, Rue Monsieur-le-Prince, 26
PARIS (VI^e^)